Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

NECKER - ENFANTS-MALADES

148

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guénolée STROUK

née LE BARBIER DE BLIGNIERES

LE 4 JUIN 1941 A HENNEBONT (MORBIHAN)

Présentée et soutenue publiquement le *1972*

UTILISATION DE L'ALBUMAID

DANS LE TRAITEMENT DE LA PHENYLCETONURIE.

PRESIDENT : MONSIEUR MOZZICONACCI, PROFESSEUR

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

NECKER - ENFANTS-MALADES

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guénolée STROUK

née LE BARBIER DE BLIGNIERES

LE 4 JUIN 1941 A HENNEBONT (MORBIHAN)

Présentée et soutenue publiquement le *1972*

UTILISATION DE L'ALBUMAID

DANS LE TRAITEMENT DE LA PHENYLCETONURIE.

PRESIDENT : MONSIEUR MOZZICONACCI, PROFESSEUR

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

UNIV.
LEIDEN
DIBL.

Au Docteur J.M. SAUDUBRAY

et a tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail.

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

qui m'a inspiré le sujet de ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548010_0027

A ma famille

P L A N

I - INTRODUCTION

A - LA PHENYLCETONURIE

1 - Démembrement :

a) - Phénylcétonurie classique

b) - Hyperphénylalaninémies

2 - Atteinte mentale

3 - Principes du régime

4 - Indications du régime :

a) - nourrissons

b) - enfants de moins de 4 ans

c) - enfants plus grands

d) - femmes phénylcétonuriques.

B - LE REGIME PAUVRE EN PHENYLALANINE

C - LES PRODUITS INDUSTRIELS REALISANT L'APPORT PROTEIQUE

Tableau I

1 - Les hydrolysats de caséine :

a) - Lofenalac

b) - Cymogran

c) - Minafen

d) - Albumaid

2 - Les mixtures d'acides aminés

II - L'ALBUMAID

Tableau n° 2 et tableau n° 3

III - MATERIEL

A - GENERALITES :

Méthodes de mesures employées

1 - Phénylalanine

2 - Tyrosine

3 - APP

4 - O.OH

Indications du régime portées sur :

1 - forme néonatale

2 - QI - comportement

3 - obésité

B - LES CAS

1 - 7 échecs

2 - 14 étudiés durablement :

a - les 5 premiers

b - les 9 restants

3 - 3 témoins au Lofenalac - Tableaux 4 et 5.

C - RESUMES DES OBSERVATIONS

1 - groupe des échecs - obs. 1 à 7
tableaux 6 et 7

2 - observations étudiées 6 mois ou plus :

a - groupe dépisté dès la naissance - obs. 8 à 12 - tableaux 8 et 9

b - groupe dépisté après 3 mois - obs. 13 à 21 - tableaux 10 et 11

3 - groupe des témoins au Lofenalac - obs. 22 à 24 - tableau 12

IV - METHODES

A - MODE D'ETABLISSEMENT DU REGIME

1 - Théorie et principes généraux :

a - apport protéique - tableau 13

b - apport calorique

c - apport liquidien

d - apport vitaminique et minéral

e - apport en phénylalanine :

- besoins
- tolérance
- aliments utilisés - tableau 14
- parts - tableaux 15, 16, 17, 18, 19, 20

2 - Modalités d'administration de l'Albumaid :

Tableaux 21 et 22

3 - Composition du régime de nos enfants - tableaux 23, 24, 25

B - SURVEILLANCE DU REGIME

1 - Hospitalisation initiale

2 - Les consultations

3 - Surveillance de la phénylalaninémie

4 - Remise en cause du régime

V - RESULTATS

A - ACCEPTATION DE L'ALBUMAID et du REGIME - tableau 26

B - RESULTATS SUR LA CROISSANCE

1 - Appréciation globale,

2 - Croissance staturo-pondérale - age osseux - tableaux 27 - 28

3 - Surveillance de la protidémie - lipémie - tableau 29

4 - Surveillance de la numération - formule sanguine - tableaux 30,31,32

5 - Développement psychomoteur - comportement - EEG - tableau 33

VI - DISCUSSION

A - COMPOSITION DU REGIME

1 - apport calorique - tableau 23,24,25

2 - Apport protéique

3 - Apport en phénylalanine

B - ACCEPTATION DU REGIME ET DE L'ALBUMAID - tableau 26

1 - Acceptation de l'Albumaid :

- groupeI
- groupe II
- groupe III
- au total

2 - Appétit pour les autres aliments :

- groupe I
- groupe II
- groupe III
- au total

3 - Chapardage

4 - Influence QD - âge au début de l'Albumaid

5 - Au total - tableau 34

- l'acceptation
- l'appétit
- le chapardage
- (références)

6 - Analyse des échecs

a - les observations

b - facteurs en jeu

C - RESULTATS CLINIQUES DU REGIME

1 - Croissance staturo-pondérale

2 - Age osseux/age chronologique :

a - apport calcique

b - absorption

c - vitamine D

d - autres carences possibles

e - insuffisance thyroïdienne

f - retards en rapport avec la maladie

g - rapport avec le régime

3 - Lipides Protides

4 - Numération - formule sanguine

5 - QD - Comportement - EEG -

VII - CONCLUSION

A - L'ALBUMAID

1 - quantité

2 - teneur en phénylalanine

3 - aliments plus nombreux

4 - plus d'aliments naturels

5 - carence en lipides

B - ACCEPTATION DE L'ALBUMAID

C - ECHECS

1 - l'habitude de l'ancien produit

2 - goût - odeur

3 - âge

4 - attitude des parents

D - CROISSANCE

1 - Staturo-pondérale

2 - retards âge osseux

E - INDICATIONS DE L'ALBUMAID.

oOo

CHAPITRE I

I - INTRODUCTION

A - LA PHENYLCETONURIE

1 - Démembrement :

a) - phénylcétonurie classique

b) - hyperphénylalaninémies

2 - Atteinte mentale

3 - Principes du régime :

a) - Nourrissons

b) - Enfants de moins de 4 ans,

c) - Enfants plus grands

d) - Femmes phénylcétonuriques

B - LE REGIME PAUVRE EN PHENYLALANINE

C - LES PRODUITS INDUSTRIELS REALISANT L'APPORT PROTEIQUE

Tableau I

1 - Les hydrolysats de caséine

a) - Lofénalac

b) - Cymogran

c) - Minafen

d) - Albumaid

2 - Les mixtures d'acides aminés

I - INTRODUCTION

Nous voulons rapporter ici l'étude d'un groupe de 21 enfants phénylcétonuriques, qui a été traité par un hydrolysat de protéine, l'ALBUMAID, dépourvu de phénylalanine.

Il est nécessaire de rappeler ici quelques notions sur la maladie phénylcétonurique (ref. 3) et le principe de son traitement par le régime pauvre en phénylalanine.

A - LA PHENYLCETONURIE

est une maladie enzymatique héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. La mutation génique a pour conséquence une altération de la phénylalanine-hydroxylase, qui entraîne la transformation de la phénylalanine en tyroxine.

Il en résulte une accumulation de phénylalanine dans les fluides biologiques, et l'excrétion urinaire de son métabolite de transamination, l'acide phénylpyruvique, et de ses dérivés (acides phénylactique, phénylacétique, orthohydroxyphénylacétique);

En réalité l'hydroxylation de la phénylalanine met en jeu un système enzymatique complexe, où interviennent de multiples cofacteurs, et dont chaque élément peut subir une mutation particulière. On s'oriente donc actuellement vers un démembrement de la phénylcétonurie.

1 - Démembrement :

Si on envisage toutes les altérations possibles, on arrive à trente causes théoriques d'augmentation de phénylalaninémie (ref. 27). Seules quelques unes d'entre elles sont actuellement identifiées. On sait également que des différences quantitatives existent, et que l'activité enzymatique couvre un éventail qui va de l'absence complète ou presque complète à la normale, en passant par les valeurs de l'hétérozygotisme.

Actuellement et suivant une terminologie généralement adoptée, on distingue :

a) - La phénylcétonurie classique (ou typique) qui répond à un déficit majeur du système enzymatique avec élévation rapide de la phénylalaninémie au-dessus de 40 à 50 mg/100 ml, et apparition des métabolites urinaires dès les premières semaines. Dans cette forme qui mérite de garder le nom de maladie de FOHLING, l'arriération mentale est un symptôme habituel.

b) - Le groupe des hyperphénylalaninémies, le plus souvent modérée et non accompagnée de métabolites urinaires. Dans ce groupe, il apparaît nettement que l'arriération mentale est moins marquée, voire absente.

2 - Atteinte mentale

La pathogénie de l'atteinte mentale dans la phénylcétonurie reste encore incertaine. Plus que l'action toxique directe de phénylalanine et/ou de ses dérivés, on a cru pouvoir mettre en cause des troubles métaboliques secondaires conduisant à des déficits en catécholamines, sérotonine, acide γ, aminobutyrique, substances qui ont un rôle important dans le fonctionnement cérébral. On a également souligné que l'accumulation de phénylalanine entraînait un déséquilibre de l'ensemble des amino-acides, dont les transferts cellulaires sont considérablment perturbés. Ceci aurait un retentissement majeur dans la période de développement cérébral, en entravant les processus normaux de la myélogénèse. Plus récemment, la constatation de QI plus élevés chez les sujets hyperphénylalaninémiques n'excrétant pas d'acide phénylpyruvique semble orienter à nouveau le problème pathogénique vers la toxicité propre de ce métabolite ou de ses dérivés.

3 - Principe du régime :

Quoi qu'il en soit, même si les relations de causes à effet ne sont pas parfaitement précisées, l'idée que la correction de l'hyperhénylalaninémie, en supprimant les désordres métaboliques primaires ou secondaires peut être bénéfique sur le plan clinique, est l'hypothèse de base qui a conduit à la conception du régime pauvre en phénylalanine (ref. 28).

Cette hypothèse semble bien vérifiée actuellement sur le plan préventif. On constata en effet rapidement que les résultats du régime semblaient d'autant plus intéressants que l'enfant avait été traité plut tôt.

Ceci mit en évidence la nécessité d'un diagnostic précoce et fut à l'origine de l'organisation des programmes de dépistage.

Après une période d'enthousiasme, les résultats du régime ont été remis en question ces dernières années, en raison de l'incertitude pathogénique et du caractère critiquable de certaines publications, en ce qui concerne le rassemblement arbitraire de malades issus de critères de dépistage différents, les méthodes d'évaluation psychométriques, et la présentation statistique des résultats (ref. 29,30).

Ces critiques ont eu le mérite de susciter des publications plus précises, qui montrent actuellement, et de façon concordante, qu'un enfant mis au régime avant les 10 ou 12 premières semaines, est en grande partie préservé d'une atteinte mentale sévère; le QI final est certes sensiblement inférieur à celui d'un enfant non atteint dans la même famille, mais très supérieur à celui d'un enfant non traité ou traité tardivement (ref. 31).

De plus, chez les phénylcétonuriques qui sont reconnus au delà de cette période initiale, le régime peut encore avoir des effets bénéfiques, dans certains cas particuliers, des améliorations inespérées du QI ont pu être obtenues; au minimum on obtient une stabilisation qui n'est pas négligeable, au regard de la tendance habituelle à l'aggravation progressive de la dégradation mentale.

D'autre part, l'effet sur le comportement et sur l'humeur de l'enfant est souvent très net, stabilisant l'enfant agressif et agité, ou au contraire, le sortant d'un comportement autistique.

4 - Indications du régime :

On peut donc rassembler les indications actuelles du régime pauvre en phénylalanine de la manière suivante : Le régime sera institué :

a) - chez les jeunes nourrissons, identifiés par les programmes de dépistage systématique, sous réserve formelle que le diagnostic ait été confirmé,

Il semble souhaitable de diriger les sujets dépistés sur des centres spécialisés où seront faites et interprétées les investigations nécessaires à la confirmation et à la classification, ou le régime sera instauré et où les parents seront avertis et éduqués.

La phénylcétonurie classique impose sans retard la mise au régime. Le groupe des hyperphénylalaninémies exige une attitude plus nuancée et non définitive.

b) - Chez les enfants de moins de 4 ans, chez lesquels on peut penser que le développement du système nerveux central n'étant pas encore achevé, une aggravation progressive de l'état mental est encore à craindre.

c) - Chez les enfants plus grands, dans l'espoir d'une action sur le comportement, plus que sur l'intelligence proprement dite,

d) - Enfin chez les femmes phénylcétonuriques, durant la grossesse, en raisons du danger que l'hyperphénylalaninémie maternelle fait courir au développement du système nerveux du foetus. Quelques observations ont été rapportées (ref. 32).

B – LE REGIME PAUVRE EN PHENYLALANINE

Le but du régime pauvre en phénylalanine est d'abaisser la phénylalaninémie dans les limites que nous nous sommes fixés, et qui seront discutées plus loin.

Pour ce faire, l'apport de phénylalanine alimentaire doit rester égal à la tolérance du sujet, et couvrir les besoins indispensables.

Les protéines naturelles des aliments ne pouvant pas être utilisées, l'apport protéique est réalisé par un produit de remplacement, dont il existe un certain nombre :

C – LES PRODUITS INDUSTRIELS REALISANT L'APPORT PROTEIQUE

Il en existe plusieurs sur le marché : ils peuvent se diviser en 2 groupes :

- les hydrolysats de caséine ou d'albumine qui ont été les premiers utilisés et qui sont employés habituellement pour les nourrissons et les enfants.

- les mixtures d'acides aminés de création plus récente et destinés essentiellement aux grands enfants.

1 - Les hydrolysats de caséine :

Il en existe actuellement quatre commercialisés :

a) - Le Lofenalac

Le plus connu et le plus utilisé en France jusqu'ici.

Il s'agit d'un aliment complet correspondant par sa teneur lipidique à un lait entier. Il apporte une quantité faible de phénylalanine (80 mg pour 100 g.), et est supplémenté en L-tyroxine, L-tryptophane, et D-L méthionine et enrichi en minéraux et en vitamines.

b) - Cymogran :

a une teneur protidique double de celle du Lofenalac, n'apporte que de faibles quantités de phénylalanine (10 mg pour 100 g) correspond également sensiblement à un aliment complet, mais doit néanmoins être complété par une supplémentation en calcium et en vitamines.

c) - Minafen :

Se rapproche du Lofenalac par son apport protidique, mais renferme environ le double de corps gras. Il apporte 20 mg de phénylalanine pour 100 g de poudre.

d) - Albumaid :

Est le premier hydrolysat totalement dépourvu de phénylalanine (moins de 10 mg pour 100 g de poudre). Sa teneur protidique est le double de celle du Lofenalac.

Il est totalement dépourvu de lipides et donc de vitamines liposolubles. Il est enrichi en sucres et en sels minéraux.

Le tableau I regroupe les principales caractéristiques de ces quatre hydrolysats.

2 - Les mixtures d'acides aminés :

Ce sont des mélanges d'acides aminés et de minéraux enrichis ou non en vitamines.

TABLEAU N° I

	Protides g/100 g de produit	Lipides g	Glucides g	Calories	PHE mg
LOFENALAC	15	18	57	460	80
MINAFEN	13	31	48	540	20
CYMOGRAN	40	9	40	400	10
ALBUMAID	30	0	50	320	traces

Ces mixtures doivent être comprises comme de véritables médicaments. Elles ne contiennent, bien entendu, ni glucides, ni lipides.

Il en existe actuellement trois sur le marché :

- PK AID I
- PK AID II
- AMINOGRAM

dont la composition assez voisine diffère par l'apport vitaminique et la répartition quantitative des acides aminés.

Nous avons personnellement l'expérience de deux de ces produits Le Lofenalac et l'Albumaid.

Nous rapporterons ici uniquement les résultats de notre expérience de l'Albumaid.

oOo

CHAPITRE II

II - L'ALBUMAID

Le produit que nous avons utilisé pour réaliser l'apport protéique de ces enfants phénylcétonuriques est l'Albumaid XP.

C'est un hydrolysat d'albumine, sans phénylalanine, élaboré à partir du sérum de boeuf. Il se présente sous forme d'une poudre légèrement hygroscopique, présentée pour la conservation et la commodité d'utilisation en sachets de 100 grammes.

Dans le tableau n° 1, nous donnons la composition du produit commercialisé en France, pour 100 grammes de produit brut, dont l'analyse a été réalisée par l'Institut Scientifique d'Hygiène Alimentaire (16, rue de l'Estrapage - Paris 5e) à la demande de la Société des Produits du Maïz, qui assure la distribution du produit.

Dans le tableau n° II nous donnons la composition du produit pour 100 grammes de protides, chiffres communiqués par le Scientific Hospital Supply (Grande Bretagne).*

Il est distribué en France par la Société des Produits du Maïz, 379 avenue de la Libération - Clamart - 92.

En résumé, l'albumaid contient pour 100 grammes de produit :

- 28,4 grammes de protides,
- 1,3 grammes de lipides,
- 49,5 grammes de glucides.

Il contient une quantité négligeable de phénylalanine : 0,026 g. Sa valeur calorique est de 323 calories.

On note l'absence de vitamines liposolubles, et l'absence de vitamine C.

* Le laboratoire anglais qui produit l'Albumaid est POWELL et SCHOLE FIELD Lab. (LIVERPOOL).

TABLEAU II

Albumaid commercialisé en France - Composition pour 100 g. de produit brut.

- ELEMENTS ORGANIQUES	pour 100 g. de produit brut
- humidité	11 g
- matière sèche	89 g
- azote total	4,55 g
- azote aminé	4,16 g
- protides totaux (coef. 6,25)	28,4 g
- acides aminés libres (calculés en protides) (coef. 6,25)	26 g
- Lipides totaux	1,3 g
- Glucides totaux	49,5 g
dont :	
. glucides directement réducteurs	traces indosables,
. saccharose	traces indosables
. Dextrine	48,5 g
. Amidon	1 g
- ELEMENTS MINERAUX	
- Cendres ou matières minérales totales à 550°C	7,1 g
dont :	
. Calcium	1,275 g
. Sodium	0,77 g
. potassium	0,69 g
- ELEMENTS VITAMINIQUES	
- Thiamine (vit.B_1)	2,9 mg
- Riboflavine (B_2)	0,925 mg
- Pyridoxine (B_6)	1,30 mg
- Cyanocobalamine (B_{12})	0,0195 mg
- Amide nicotinique (PP)	11,30 mg
- Panthothénate de calcium	4,70 mg
- Ac. folique	0,25 g
- L. Phénylalanine	0,026 g
Valeur calorique	323 calories

TABLEAU III

Tableau analyptique des acides aminés pour 100 g de protides

Alanine	5,64
Glycine	4,64
Proline	6,05
Ac. glutamique	11,25
Ac. aspartique	10,49
Sérine	6,84
Thréonine	6,84
Cystine	5,00
Méthionine	1,10
Tyrosine	5,00
Phénylalanine	traces
Histidine	2,32
Arginine	5,08
Lysine	8,54
Leucine	7,76
Isoleucine	2,66
Valine	6,85
Tryptophane	0,80
	96,83

Chapitre III

III - MATERIEL

A - Généralités :

- méthodes de mesures employées pour :
  1 - phénylalanine
  2 - tyrosine
  3 - APP
  4 - O OH
- indications du régime portées sur :
  1 - forme néo-natale,
  2 - QD comportement
  3 - obésité

B - Les cas :

1 - 7 échecs
2 - 14 étudiés durablement :
  a) - les 5 premiers
  b) - les 9 restants
3 - 3 témoins : tableaux 4 et 5

C - Résumés des observations :

1 - Groupe des échecs; obs. 1 à 7 -tableaux 6 et 7
2 - observations étudiées 6 mois ou plus :
  a) - groupe dépisté dès la naissance : obs. 8 à 12 - Tableaux 8 et 9
  b) - groupe dépisté après 3 mois : obs. 13 à 21 - tableaux 10 et 11
3 - Groupe des témoins au Lofenalac - obs. 22 à 24 - Tableau 12

III - MATERIEL

A - GENERALITES

Notre travail porte sur 21 enfants traités par l'Albumaid, dans le service du Professeur MOZZICONACCI, Clinique Médicale Infantile, Hôpital des Enfants Malades (Paris).

Il s'agit d'enfants qui présentent tous des phénylcétonuries typiques, dont le diagnostic a été affirmé sur les critères suivants, sous régime normo-protidique :

- phénylalaninémie $>$ 20 mg/100 ml
- tyrosinémie normale ou $\leq$ 2 mg/100 ml
- acide phénylpyruvique dans les urines, ce que nous résumerons par APP+

- Les méthodes de mesure ont été les suivantes :

1 - La phénylalaninémie a été mesurée par la méthode de Mac Caman et Robin (ref. 43)et la méthode spectrofluorométrique. Nous avons accepté comme normalité les chiffres suivants : $N \leq 4$ mg/100 ml.

2 - La tyrosinémie a été également mesurée par la méthode spectrofluorométrique et la méthode de Walk et Undenfried. Les chiffres que nous avons considérés comme normaux sont : $N \leq 4$ mg/100 ml.

3 - L' acide phénylpyruvique dans les urines : il a été mis en évidence par la méthode du papier réactif (Baird - ref. 44) commercialisé sous le nom de PHENISTIX ou par la réaction au perchlorure de fer ou à la dinitrophénylhydrazine.

Etant mis en évidence par des méthodes uniquement qualitatives, nous ne donnerons pas de chiffre de normalité.

4 - L' acide orthohydroxyphénylacétique a été dosé suivant la méthode de Hackett et Bray (ref. 49) modifiée par C. Charpentier.

Nous avons considéré comme normalité le chiffre de 5 µg/ml (toujours inférieur à 10 µg/ml).

- Les indications

Les indications du régime pauvre en phénylalanine ont été portées sur :

1 - tantôt une forme néo natale,

2 - tantôt, dans les cas diagnostiqués plus tard, dans l'espoir d'améliorer le QI, ou au moins de le stabiliser, ou sur la présence de troubles du comportement.

3 - Pour un des enfants, observation n° 21, le diagnostic a été porté tardivement et le régime institué beaucoup plus tard encore, mais d'Albumaid a été utilisé pour tenter de réduire une obésité.

B - LES CAS

Parmi ces 21 essais de l'Albumaid :

1 - Dans 7 cas, le traitement n'a pas pu être poursuivi un temps suffisant pour diverses raisons : nous les grouperons sous la rubrique "échecs".

Ce sont :

- obs. 1 - Cécile AD... } frère et soeur
- obs. 2 - Guy AD.... }
- obs. 3 - Frédéric GO...
- obs. 4 - Marie Claude NA...
- obs. 5 - Thierry UN....
- obs. 6 - Philippe DE....
- obs. 7 - Pascal PE.....

2 - Les 14 enfants restants ont été étudiés durablement sous Albumaid pendant une période d'au moins six mois et au maximum 3 ans. Ce sont :

- obs. 8 - Arnaud MA....
- obs. 9 - Sabine AL....
- obs. 10 - Stéphane DU....
- obs. 11 - Pascal KO...
- obs. 12 - Georges MA....

- obs. 13 - Christophe LE....
- obs. 14 - Sylvie UN...
- obs. 15 - Stéphane MA...
- obs. 16 - Philippe JA....
- obs. 17 - Patrick SA....
- obs. 18 - Christine HA....
- obs. 19 - Catherine VI....
- obs. 20 - Sylvie BR.....
- obs. 21 - Annie KO.....

Parmi ces 14 enfants (observations 8 à 21) :

a) - Les 5 premiers (obs. 8 à 12) ont été dépistés dès la naissance et traités par le régime diététique avant l'âge de 3 mois.

Parmi ces 5, un seul a reçu l'Albumaid d'emblée. Dans les 4 autres cas, l'Albumaid a été institué en relai d'un autre hydrolysat de protéines (1) et toujours après l'âge de 6 mois.

b) - Les 9 restants ont été dépistés et traités plus tardivement (obs. 13 à 21), Parmi ces 9 enfants, 5 ont reçu d'emblée de l'Albumaid, et 4 l'ont reçu après une période de traitement plus ou moins longue par Lofénalac.

Les tableaux IV et V synthétisent ces données :

3 - Nous relatons en outre, à titre de témoins 3 observations d'enfants également dépistés tôt et traités tôt, qui ont continué à recevoir du Lofénalac.

Ce sont :

- obs. 22 - Laurence SA....
- obs. 23 - Roxane DU.....
- obs. 24 - Catherine MI....

Voici les observations résumées de ces enfants.

---

(1) - LOFENALAC (MEAD-JOHNSON)

TABLEAU IV

Nombre d'enfants traités :

Echecs	7
Etudiés au moins 6 mois	14
TOTAL	21

TABLEAU V

Enfants étudiés pendant une période d'au moins 6 mois :

	Albumaid d'emblée	Albumaid après Lofénalac	TOTAL
Dépistés avant 3 mois	1	4	5
Dépistés après 3 mois	5	4	9
TOTAL	6	8	14

C - RESUMES DES OBSERVATIONS

1 - Groupe des "échecs"

- obs. de 1 à 7
- tableau 6
- tableau 7

2 - Observations étudiées 6 mois ou plus :

a) - groupe dépisté dès la naissance :
- obs. 8 à 12
- tableaux 8 et 9

b) - groupe dépisté après 3 mois :
- obs. 13 à 21
- tableaux 10 et 11

3 - Groupe des témoins au Lofénalac
- obs. 22 à 24
- tableau 12.

oOo

1 - Groupe des "Echecs"

- Observation n° 1 -

- Cécile AD... Née le 14.9.1967
- 3e enfant d'une fratrie de 3, tous phénylcétonuriques,
- Diagnostic à l'âge de 15 jours par le Guthrie
- Critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie : 40 mg/100 ml
  - tyrosinémie : < 2 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH* 86 g/ml
  - Phénylalanine urinaire : 772 g/ml
- âge de mise au régime : 15 jours. Lofénalac
- tolérance en phénylalanine : stable autour de 340 mg/24 h
- bonne équilibration
- à signaler néanmoins plusieurs hospitalisations à Montpellier pour un syndrome de carence protéique,
- introduction de l'Albumaid à l'âge de 21 mois
- échec pour refus
- reprise du Lofenalac
- régime actuel: Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) : 3 ans 8 mois
- QD : 75

- Observation n° 2 -

Guy AD.... né le 26.6.64

- 2 e enfant d'une fratrie de 3, tous phénylcétonuriques
- diagnostic à l'âge de 1 mois 3 semaines par phénistix
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninemie 29 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 1 017 µg/ml
  - O.OH 60 g/ml

- tyrosine 1 mg/100 ml
- APP +

- âge de mise au régime : 2 mois.Lofénalac
- tolérance en phénylalanine variable entre 380 et 600 mg
- mauvaise équilibration
- introduction de l'Albumaid à l'âge de 5 ans
- échec pour refus
- reprise du Lofenalac
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) : 7 ans
- QD : 88

- Observation n° 3 -

- Frédéric GO..... né le 19.1.70
- 7e enfant d'une fratrie de 7 dont 2 phénylcétonuriques
- diagnostic à la naissance par Guthrie
- Critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 18,6 mg/100 ml
  - tyrosine 2 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 460 µg/ml
  - O.OH 74 µg/ml
  - APP +
- âge de la mise au régime : 3 mois
- à noter que le régime a été institué hors d'un centre spécialisé, avec un apport très faible de 90 mg/jour de phénylalanine. La tolérance en phénylalanine et la phénylalaninémie n'ont pas été suivies.
- introduction de l'Albumaid à 5 mois
- diarrhées et vomissements
- reprise du Lofenalac au bout de 4 mois avec persistance des troubles digestifs,
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) 1 an 5 mois. QD : 100

- Observation n° 4

- Marie-Claude NA.... née le 5.6.64
- 2e enfant d'une fratrie de 2.

- diagnostic à l'âge de 11 mois : crises convulsives et absence de progrès psychomoteurs.
- critères du diagnostic :
  - Phénistix +
  - Fe Cl3 +

âge de mise au régime : 11 mois, Lofenalac
- tolérance en phénylalanine stable entre 350 et 500 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid à 5 ans
- échec pour refus
- reprise du Lofenalac
- régime actuel Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) : 6 ans 9 mois . QD : 85

- Observation n° 5 -

- Thierry UN... né le 13.12.1966
- 1er enfant d'une fratrie de 3 dont un phénylcétonurique (obs. 14)
- diagnostic à l'âge de 2 ans : retard psychomoteur,
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie : 52mg/100 ml
  - tyrosine 1,3 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 1500 µg/ml
  - O.OH 160 µg/ml
  - APP +
- âge de la mise au régime : 2 ans 4 mois. Albumaid
- tolérance en phénylalanine qui semblait très basse, mais il s'agissait d'erreurs de régime. En fait : stable autour de 340 mg
- mauvaise équilibration,
- échec dû à de l'anorexie et des vomissements
- passage au Lofenalac
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) : 4 ans 6 mois. QD 60

- Observation n° 6 -

- Philippe DE..... né le 16.10.65
- 2e enfant d'une fratrie de 3.

- diagnostic à l'âge de 2 ans : retard psychomoteur. Chromatographie des acides aminés,
- critères du diagnostic :
  - phénylalaninémie 24 mg/100 ml
  - tyrosine 0,5 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 296 µg/ml
  - O.OH 97 µg/ml
  - APP +
- âge de la mise au régime : 2 ans et 6 mois : Lofenalac
- tolérance en phénylalanine : stable : 500 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid : 3 ans et 6 m ois
- échec pour refus
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) 5 ans 4 mois. QD : 93

- Observation n° 7 -

- Pascal PE..... né le 22.10.1960
- 1er enfant
- Diagnostic à 3 ans 1/2 par test de Guthrie pour retard psychomoteur. Pas de mise au régime.
- A 7 ans 8 mois, diagnostic affirmé.
  - Phénylalaninémie 28 mg/100 ml
  - tyrosine 1 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 94 µg/ml
- âge de la mise au régime : 7 ans 8 mois Lofenalac
- tolérance en phénylalanine : 300) à 660 mg.
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid à 8 ans 5 mois
- échec après 15 jours : refus, nausées, vomissements, diarrhées,
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) : 10 ans 7 mois. QD : 67

Le tableau 6 résume les principales caractéristiques des 7 observations considérées comme des échecs.

Les enfants sont groupés par ordre d'âge au début du régime.

Nous faisons figurer dans ce tableau :

- le numéro de l'observation
- la date de naissance
- l'âge de la mise au régime
- les critères biochimiques de diagnostic sous régime normo-protidique
- le QD avant régime par l'Albumaid et le QD actuel, estimés par les tests de Brunet Lezine, puis Binet Simon,
- le plus récent électroencéphalogramme
- enfin l'âge actuel de l'enfant (en juin 1971)

Dans Le tableau 7, nous avons fait figurer :

- le numéro de l'observation : de 1 à 7
- l'âge au début du régime, les observations sont classées par ordre d'âge au début du régime,
- la durée du traitement par le Lofénalac avant l'essai de l'Albumaid,
- l'âge de l'enfant à l'introduction de l'Albumaid
- la durée de l'étude sous albumaid
- le régime actuel. L = Lofenalac
- les causes de l'arrêt de l'albumaid
- l'âge actuel de l'enfant (juin 1971).

On constate que :

- 5 enfants ont refusé d'emblée l'Albumaid et on a dû arrêter l'essai au bout de quelques tentatives,

- 1 enfant (n°3) l'a reçu 4 mois au bout desquels on a dû reprendre le Lofénalac en raison de troubles digestifs et d'anorexie. Ces troubles, après une accalmie, ont réapparus avec le Lofanalac.

- un enfant (n°5) a reçu l'Albumaid 1 mois

- cet enfant est le seul de ce groupe à avoir reçu de l'albumaid d'emblée.

TABLEAU VI

Synthèse des observations : "Echecs"

Obs.	Date de Nais.	Age de la mise au rég.	Critères biochimiques du diagnostic				QD av.	QD ap.	EEC actuel.	Age act. (juin 71)
			PHE	Tyros.	APP	Orth.				
N°1	14.9.67	15 j	40	2	+	86	90	75	normal	3ans 9 m.
N°2	26.6.64	2m	29	1,5	+	60	100	88	parox.	7 ans
N° 3	19.1 70	3 m	18,6	2	+	74	100	100	normal	1 an 5 m
N° 4	5.6.64	11 m	40	2	+	50	55	85	lent parox.	7 ans
N°5	13.12 66	2ans 4 m.	52	1,3	+	160	48	60	normal	4 ans 6 m
N°6	16.10 65	2ans 6 m	24	0,5	+	97	70	93	parox.	5ans 8 m
N°7	22.10 60	7ans 8 m	28	1	+	94	65	67	aigu	10ans 6 m

NB - Le premier chiffre de QD est celui que l'enfant avait avant l'essai de l'albumaid et le deuxième chiffre est le chiffre de QD le plus récent.

TABLEAU VII

Age d'institution de l'Albumaid et causes des échecs

Observ.	Age au début du traitem. régime	Durée du Tt avant albumaid	Age à l'introd. d'albumaid	Durée de l'ét. sous albumaid	Régime actuel	Cause arrêt de l'albumaid	Age actuel
N° 1	15 j	1 an 8 m	21 m	qqs jours	L	refus	3 ans 9 m
N°2	2 m	4ans 10 m	5ans	qqs jours	L	refus	7 ans
N°3	3 m	2 m	5 m	4 m	L	refus vomis-sem.	1an 5 m
N°4	11 m	4 ans	5 ans	1 j.	L	refus	7 ans
N°5	2 ans 4 m	-	2 ans 4 mois	1 m	L	refus	4 ans 6 m
N°6	2 ans 6 m	1 an	3 ans 6 m	qqs jours	L	refus	5ans 8 m
N° 7	7 ans 8 m	8 m	8 ans 5 m	qqs jours	L	refus vomiss.	10 ans 8 m

L = LOFENALAC

2 - Observations étudiées 6 mois ou plus

a - Groupe dépisté dès la naissance

- Observation n° 8 -

- Arnaud MA..... né le 9.10.68
- 2 e enfant d'une fratrie de 2. Son frère est phénylcétonurique
- diagnostic à l'âge de 15 jours : Guthrie systématique
- critères de diagnostic :
  - Phénylalaninémie 47 mg/100 ml
  - tyrosine 2 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 114 µg/ml
- âge de mise au régime : 15 jours. Lofénalac
- tolérance phénylalanine : stable autour de 520 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid à 6 mois
- régime actuel : Albumaid
- âge actuel (juin 1971) 2 ans 9 mois QD.100

- Observation N°9 -

- Sabine AL.... née le 17.9.68
- 1er enfant d'une fratrie de 3.
- diagnostic à 8 jours : Guthrie systématique
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 48 mg/100 ml
  - tyrosine 2 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 30 µg/ml
- âge de mise au régime : 3 semaines. Lofénalac
- tolérance en phénylalanine : variable entre 200 et 380 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid à l'âge de 7 mois
- régime actuel : Albumaid
- âge actuel (juin 1971) 2 ans 9 mois. QD : 92

- Observation n° I0 -

- Stéphanie DU.... né le 21.3.68
- 1er enfant
- diagnostic à 1 mois : phénistix
- critères du diagnostic :
  - Phénylalaninémie 34 mg/100 ml
  - tyrosine 1,1 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 48 µg/ml
- âge de la mise au régime : 1 mois 15 jours : Lofénalac
- tolérance en phénylalanine : stable entre 270 et 450 mg
- mauvaise équilibration avec taux bas
- introduction de l'albumaid à 1 an 1 mois
- régime actuel : albumaid
- âge actuel : juin 1971 : 3 ans. QD 94

- Observation n° 11 -

- Pascal KO.... né le 18.4.69
- 1er enfant
- diagnostic à l'âge de 1 mois : Guthrie systématique
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 35 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 190 µg/ml
  - O.OH 22 µg/ml
  - APP +
  - tyrosine 1,8 mg/100 ml
- âge de la mise au régime : 1 mois 1/2 : Lofénalac
- tolérance en phénylalanine : stable entre 300 et 400 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid : 6 mois
- régime actuel : Albumaid
- âge actuel (juin 1971) : 2 ans 2 mois. QD : 99

- Observation n°12 -

- Georges MA.... né le 9.6.70

- 1er enfant
- diagnostic au 8e jour par Guthrie systématique
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 29,6 mg/100 ml
  - tyrosine 2,6 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 11 µg/ml
- âge de la mise au régime : 2 mois
  Lofénalac pendant 7 jours, puis Albumaid
- tolérance en phénylalanine stable autour de 500 mg
- bonne équilibration
- à noter : découverte fortuite à l'âge de 2 mois d'une anémie normochrome de 2 millions 100 milles hématies qui a nécessité une transfusion de culot globulaire, et qui est actuellement corrigée.

D'autre part : enfant perdu de vue pendant 4 mois. A nouveau bien suivi depuis décembre 1970.

- régime actuel : albumaid
- âge actuel (juin 1971) : 1 an. QD : 95

Le tableau 8 fait la synthèse des observations étudiées six mois ou plus : groupe des enfants dépistés dès la naissance (obs. n°8 à 12).

Nous avons fait figurer :

- le numéro de l'observation,
- la date de naissance
- l'âge au moment de la mise au régime pauvre en phénylalanine,
- les critères biochimiques du diagnostic sous régime normo-protidique
- le QD avant régime et le QD actuel estimés par les tests de Brunet-Lézine,
- le plus récent électroencéphalogramme
- l'âge actuel de l'enfant(juin 1971).

Les enfants sont classés par ordre d'âge au début du régime pauvre en phénylalanine.

TABLEAU VIII

Synthèse des observations étudiées 6 mois ou plus

Groupe dépisté dès la naissance

Obs.	Date nais.	Age de mise au régime	Critères biochim. de diagnostic PHE	Tyros.	APP	O.OH	QD av.	ap.	EEG actuel	Age actuel
N°8	9.10 68	10 j.	47	2	+	114	104	100	normal	2 ans 8 m
N° 9	17.9 68	1 m	48	2	+	30	136	92	aigu	2 ans 9 m
N°10	21.3 68	1 m 15 j.	34	1,1	+	48	100	94	normal	3 ans 3 m
N°11	18.4 69	1 m 15 j.	35	1,8	+	22	110	99	normal	2 ans 2 m
N°12	9.6 70	2 m	29,6	2,6	+	11	100	95	normal	1an

NB - Le premier chiffre de QD est celui avant traitement par l'Albumaid, et le deuxième : celui à la fin du traitement, ou lorsque le traitement se poursuit encore actuellement, le plus récent QD.

Dans le tableau 9, nous avons étudié l'âge d'institution de l'Albumaid et la durée d'étude pour le groupe des enfants dépistés dès la naissance (obs. n° 8 à 12).

Nous avons fait figurer :

- l'âge d'institution du régime pauvre en phénylalanine,
- la durée du traitement par le Lofénalac avant l'albumaid,
- l'âge de l'enfant à l'introduction de l'albumaid,
- la durée de l'étude sous albumaid
- le régime que l'enfant reçoit actuellement,
- les causes d'arrêt de l'albumaid,
- l'âge actuel de l'enfant (juin 1971)

On constate que :

- tous les enfants sauf un (n° 12) ont reçu du Lofénalac avant l'albumaid pendant plusieurs mois.

- tous les enfants reçoivent encore de l'Albumaid.

TABLEAU IX

Age d'institution de l'Albumaid et durée d'étude pour le groupe dépisté dès la naissance.

Obs.	Age au début du régime	Durée du Tt avant l'album.	Age à l'int. de l'album.	Durée de l'étude sous Albumaid	Régime actuel	Causes arrêt de l'Albumaid	Age act. (Juin 1971)
N°8	10 j	5 m	6 m	2 a	A	-	2 ans 8 m
N° 9	1 m	6 m	7 m	1 an 11 m	A	-	2 ans 9 m
N°10	1 m 15 j	1 an	1 an 1 m	1 an 10 m	A	-	3 ans 3 m
N°11	1 m 15 j	5 m	6 m	1 an 4 m	A	-	2 ans 2 m
N°12	2 m	7 j	2 m 7 j	9 m	A	-	1 an

A - Albumaid

b) - Groupe dépisté après l'âge de 3 mois :

- Observation n° 13 -

- Christophe LE.... né le 24.5.69
- 1er enfant
- diagnostic à l'âge de 9 mois à l'occasion d'une hospitalisation pour deshydratation. Retard psychomoteur.
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 50 mg/100 ml
  - tyrosine 1,5 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 55 µg/ml
- âge de la mise au régime : 9 mois : Albumaid
- tolérance en phénylalanine : stable entre 300 et 400 mg
- mauvaise équilibration : taux souvent élevés
- régime actuel : albumaid
- âge actuel (juin 1971) : 1 an 10 mois. QD : 83

- Observation n° 14 -

- Sylvie UN... née le 28.5.68
- 2e enfant d'une fratrie de 3, dont 1 phénylcétonurique (obs.5)
- diagnostic à l'occasion du dépistage du frère,
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 45 mg/100 ml
  - tyrosine 1,5 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 69 µg/ml
- âge de la mise au régime : 11 mois : Albumaid
- après erreurs de régime la tolérance en phénilanine est stable vers 300 mg
- bonne équilibration
- régime actuel : albumaid
- âge actuel (Juin 1971) 2 ans 7 mois. QD : 82

- Observation n° 15 -

- Stéphane MA... né le 3.5.67
- 1er enfant d'une fratrie de 2 (obs. N°8)
- diagnostic à l'occasion du dépistage de son frère
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 17 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 30 µg/100 ml
  - O.OH 95 µg/ml
  - APP +
- âge de la mise au régime : 19 mois: Albumaid
- tolérance en phénylalanine d'abord élevée (1,50 g) puis aux alentours de 800 mg
- bonne équilibration
- régime actuel : régime normal
- âge actuel (juin 71) 4 ans 1 mois. QD = 89

- Observation n° 16 -

- Philippe JA.... né le 26.9.66
- 1er jumeau. Le 2e jumeau est normal
- diagnostic à 22 mois à l'occasion de retard psychomoteur et de crises convulsives. (1)
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 32 mg/100 ml
  - tyrosine 1,8 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 43 µg/ml
- âge de mise au régime : 22 mois:Lofenalac
- tolérance en phénylalanine qui augmente de 320 à 620 mg
- bien équilibré,
- introduction de l'Albumaid à 2 ans 6 mois
- manque de produit et reprise du Lofenalac
- régime actuel : Lofenalac
- Age actuel (juin 1971) 4 ans 9 mois. QD : 58

---

(1) - A noter que l'enfant avait été traité à partir de l'âge de 14 mois pour spasmes en flexion, par ACTH et anti-convulsivants

- Observation n° 15 -

- Stéphane MA... né le 3.5.67
- 1er enfant d'une fratrie de 2 (obs. N°8)
- diagnostic à l'occasion du dépistage de son frère
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 17 mg/100 ml
  - phénylalanine urinaire 30 µg/100 ml
  - O.OH 95 µg/ml
  - APP +
- âge de la mise au régime : 19 mois: Albumaid
- tolérance en phénylalanine d'abord élevée (1,50 g) puis aux alentours de 800 mg
- bonne équilibration
- régime actuel : régime normal
- âge actuel (juin 71) 4 ans 1 mois. QD = 89

- Observation n° 16 -

- Philippe JA.... né le 26.9.66
- 1er jumeau. Le 2e jumeau est normal
- diagnostic à 22 mois à l'occasion de retard psychomoteur et de crises convulsives. (1)
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 32 mg/100 ml
  - tyrosine 1,8 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 43 µg/ml
- âge de mise au régime : 22 mois:Lofenalac
- tolérance en phénylalanine qui augmente de 320 à 620 mg
- bien équilibré,
- introduction de l'Albumaid à 2 ans 6 mois
- manque de produit et reprise du Lofenalac
- régime actuel : Lofenalac
- Age actuel (juin 1971) 4 ans 9 mois. QD : 58

---

(1) - A noter que l'enfant avait été traité à partir de l'âge de 14 mois pour spasmes en flexion, par ACTH et anti-convulsivants

- Observation n° 17 -

- Patrick SA..... né le 30.4.64
- 1er enfant d'une fratrie de 2 (obs. N°22)
- Diagnostic à 2 ans 6 mois à l'occasion d'un retard psychomoteur,
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 28 mg/100 ml
  - tyrosine 2 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 103 µg/ml
- âge de la mise au régime : 2 ans 6 mois: Lofenalac
- mal suivi. Le régime est repris à l'âge de 4 ans 1/2
- tolérance en phénylalanine instable, a augmentée jusqu'à 520 mg
- taux sanguin de phénylalanine stable
- introduction de l'Albumaid à l'âge de 5 ans
- manque de produit et reprise du Lofenalac
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) 7 ans 1 mois. QD : 25-30

- Observation n° 18 -

- Christine HA.... née le 10.8.65
- 1er enfant
- diagnostic à 2 ans 1/2 à l'occasion d'un retard psychomoteur,
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 46 mg/100 ml
  - tyrosine 1,3 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 96 µg/ml
- âge de la mise au régime : 2 ans 1/2 : Albumaid
- tolérance en phénylalanine augmente de 300 à 500 mg
- mauvaise équilibration avec taux bas, puis meilleure équilibration,
- régime actuel : albumaid
- âge actuel (juin 1971) 5 ans 10 mois. QD: 40

- Observation n° 19 -

- Catherine VI.... née le 18.5.59

- 1er enfant
- Diagnostic à 4 ans 1/2 : retard psychomoteur
- critères du diagnostic :
  - phénylalaninémie 29 mg/100 ml
  - tyrosine 2 mg/100 ml
  - O.OH 150 µg/ml
  - APP +
- âge de mise au régime : 4 ans 1/2 : lofenalac
- tolérance en phénylalanine stable autour de 700 mg
- bonne équilibration
- introduction de l'Albumaid à 9 ans 10 mois
- régime actuel : normal
- âge actuel (juin 1971) 11 ans 10 Mois . QD : 35

- Observation n° 20 -

- Sylvie BR.... née le 12.8.64
- fratrie de 2 phénylcétonuriques
- diagnostic à 4 ans 7 mois lors du dépistage de sa soeur,
- critères de diagnostic :
  - Phénylalaninémie 36 mg/100 ml
  - tyrosine 0,6 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 176 µg/ml
- âge de mise au régime : 4 ans 7 mois : albumaid
- tolérance en phénylalanine stable autour de 320 mg
- bonne équilibration, puis taux élevés, en rapports avec des écarts de régime,
- régime actuel : albumaid
- âge actuel (juin 1971) 6 ans 10 mois . QD : 93

- Observation n° 21 -

- Annie KO... née le 11.10.52
- 2e enfant d'une fratrie de 2
- diagnostic à l'âge de 8 ans à l'occasion d'un retard psychomoteur et de crises convulsives, pas de mise au régime alors.

- critères de diagnostic:
  - phénylalaninémie 19 mg/100 ml
  - APP +
- âge de mise au régime : 14 ans 6 mois : lofenalac
- tolérance en phénylalanine qui augmente de 300 à 600 mg
- mauvaise équilibration avec taux bas
- introduction de l'albumaid à l'âge de 16 ans 1/2, dans le but de tenter de réduire une obésité.
- régime actuel : régime normal
- âge actuel (juin 1971) 18 ans 9 mois. QD = 20

Le tableau 10 fait la synthèse des observations étudiées six mois ou plus, pour le groupe d'enfants dépistés après l'âge de trois mois.

Nous avons fait figurer :
- le numéro des observations,
- la date de naissance,
- l'âge à l'institution du régime pauvre en phénylalanine.

Les enfants ont été classés par ordre d'âge au début du régime,
- le QD avant et après traitement par l'Albumaid,estimé par les tests de Brunet -Lézine, puis Binet-Simon,
- l'électroencéphalogramme actuel,
- l'âge actuel de l'enfant (juin 1971).

Le tableau 11 étudie l'âge d'institution de l'Albumaid et la durée de l'étude pour le groupe d'enfants dépistés après l'âge de 3 mois.

Nous avons fait figurer :
- le numéro des observations,
- l'âge d'institution du régime pauvre en phénylalanine,

Les enfants sont classés par ordre d'âge au début du régime.
- la durée du traitement par le Lofenalac avant l'Albumaid,
- la durée de l'étude sous Albumaid,
- le régime actuel,
- les causes de l'arrêt de l'Albumaid
- l'âge actuel de l'enfant (juin 1971).

TABLEAU X

Synthèse des observations étudiées 6 mois ou plus -
Groupe dépisté après 3 mois

Obs	Date de nais.	Age de mise au régime	Critères biochimiques du diagnostic Phal	Tyros.	APP	O.OH	QD av.	QD ap.	EEG actuel	Age actuel juin 71
N°13	24.5.69	9 m	50	1,5	+	55	63	83	lent	2 ans 1 m
N°14	28.5 68	11 m	45	1,5	+	69	73	82	lent	2 ans 7 m
N°15	3.5. 67	19 m	17		+	95	83	89	normal	4 ans 1 m
N°16	26.9 66	22 m	32	1,8	+	43	42	58	lent paroxys.	4 ans 9 m
N°17	30.4 64	2 ans 6 m	28	2	+	103	23	25	lent	7 ans 2 m
N°18	10.8 65	2 ans 6 m	46	1,3	+	96	34	40	paroxys.	5 ans 10 m
N°19	18.5 59	4 ans 6 m	29	2	+	150	33	35	rapide	12 ans 1 m
N°20	12.8 64	4 ans 6 m	36	0,6	+	176	88	93	lent aigu	10 ans 6 m
N°21	12.5 52	8 ans	19		+		20	20	paroxys.	18 ans 8 m

NB - Le premier chiffre de QD est celui avant traitement par l'Albumaid, et le deuxième celui à la fin du traitement ou lorsque le traitement se poursuit encore actuellement, le plus récent QD.

TABLEAU II

Age d'institution de l'Albumaid et durée d'étude pour le groupe dépisté après l'âge de 3 mois

Observ.	Age de début du régime	Durée du Tt avant albumaid	Age de l'inst. de l'albumaid	Durée d'étude sous Albumaid	Régime actuel	Causes d'arrêt d'albu-maid	Age actuel juin 71
N°13	9 mois	-	9 m.	1 an 1 m	A	-	2 ans 1 m
N° 14	11 m	-	11 m	1 an 5 m	A	-	2 ans 7 m
N° 15	1 an 7 m	-	1 an 7 m	1 an 3 m	libre	APP 0 PHE <15 mg	4 ans 1 m
N°16	1 an 10 m	7 m	2 ans 6 m	8 m	L	manque de produit	4 ans 9 m
N° 17	2 ans 4 m	3 ans 4 m	5 ans	8 mois	L	manque de produit	7 ans 2 m
N°18	2 ans 6 m	-	2 ans 6 m	3 ans 1 m	A	-	5 ans 10 m
N°19	4 ans 6 mois	5 ans 4 m	9 ans 10 m	8 m	libre	Age avancé	12 ans 1 m
N°20	4 ans 7 m	-	4 ans 7 m	2 ans	A	-	6 ans 10 m
N°21	14 ans 6 m	1 an 11 m	16 ans 6 m	8 m	libre	manque de produit	18 ans 8 m

A - Albumaid

L - Lofenalac

On constate que :

- 5 enfants ont été traités d'emblée par l'Albumaid

- les 4 autres ont reçu du Lofenalac avant l'essai de l'Albumaid pendant plusieurs mois.

- 4 enfants reçoivent toujours de l'Albumaid

- 3 ont un régime libre :

  . n°15 : parce que sa phylananalinémie est inférieure à 15 mg, et l'APP est négatif,

  . n°19 : enfant de 12 ans pour qui on considère que tout le bénéfice du régime a déjà été acquis,

  . n°21 : enfant également âgé.

- dans les 3 cas où le produit a manqué :

  . 2 traitement ont dû être repris par le Lofenalac

  . dans le 3e cas (obs. 21) l'enfant étant âgé de 18 ans et l'Albumaid donné pour tenter de réduire une obésité, on n'a pas jugé nécessaire de poursuivre un traitement pauvre en phénylalanine.

oOo

3- Groupe des témoins au Lofenanac

- Observation n° 22 -

- Laurence SA.... née le 7.8.70
- 2e enfant d'une fratrie de 2 phényl-cétonuriques (obs. N°17)
- diagnostic à 10 jours : Guthrie
- Critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 72 mg/100 ml
  - tyrosine 1,6 mg/100 ml
  - APP +
  - 0 OH 17 µg/100 ml
- âge de la mise au régime : 3 semaines. Lofenalac
- tolérance en phénylalanine autour de 360 mg
- bonne équilibration
- âgée de 8 mois en avril 1971, elle décède brusquement lors d'une rhino-pharyngite. Mastoïdite bilatérale retrouvée à la vérification anatomique.
- régime lors du décès : lofenalac
- décès à 8 mois. QD : 102

- Observation n° 23 -

- Roxane DU.... née le 9.9.70, prématurée au terme de 8 mois
- 3e enfant d'une fratrie de 3
- diagnostic à l'occasion d'une hospitalisation à l'occasion de troubles digestifs, par phénistix, à l'âge de 1 mois;
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 64,5 mg/100 ml
  - tyrosine 2,2 mg/100 ml
  - APP +
  - 0.OH 36 µg/ml
- âge de la mise au régime : 1 mois Lofenalac
- tolérance en augmentation régulière 520 mg
- bonne équilibration
- à noter : plusieurs épisodes de troubles digestifs (en particulier diarrhée)Rachitisme. Anémie modérée,

- régime actuel : Lofenalac
- Age actuel (juin 1971) 9 mois. QD : 96

- Observation n° 24 -

- Catherine MI.... née le 2.12.69
- 6e enfant d'une fratrie de 6
- diagnostic par Guthrie au 6e jour
- critères de diagnostic :
  - phénylalaninémie 42 mg/100 ml
  - tyrosine 1,8 mg/100 ml
  - APP +
  - O.OH 17 µg/ml
- âge de la mise au régime : 2 mois : Lofenalac
- tolérance stable autour de 460 mg
- bonne équilibration
- régime actuel : Lofenalac
- âge actuel (juin 1971) 1 an 6 mois. QD : 98

Le tableau 12 résume les critères de diagnostic pour le groupe des enfants témoins au Lofenalac :

Nous avons fait figurer :

- le numéro de l'observation,
- la date de naissance,
- l'âge de la mise au régime pauvre en phénylalanine
- les critères biochimiques de diagnostic,
- le CD avant traitement, et le QD actuel, mesurés par les test de Brunet-Lézine,
- l'électroencéphalogramme actuel,
- la durée de l'étude sous lofenalac
- le régime actuel,
- l'âge actuel - juin 1971.

oOo

TABLEAU XII

Critères de diagnostic pour le groupe des témoins au Lofenalac.

Observations	N° 22	N° 23	N° 24
Date de naissance	7.8.70	9.9.70	2.12.69
Age de mise au régime	3 semaines	1 mois	2 mois
Critères de Dg :			
Phal	72	64	42
tyrosine	1,6	22	1,8
APP	+	+	+
Ortho	17	36	17
QD avant	93	≃ 60 (prématuré)	99
actuel	102	96	98
EEG actuel	normal	normal	un peu aigu
Durée étude sous Lofenalac	8 mois	7 mois	15 mois
Régime actuel	Lofenalac	Lofenalac	Lofenalac
Age actuel (juin 7L)	DCD avril 1971 à 8 mois	9 mois	1 an 6 mois

Chapitre IV

IV - METHODES

A - Mode d'établissement du régime :

1 - Théorie et principes généraux :

a - apport protéique - tableau 13

b - apport calorique

c - apport liquidien

d - apport vitaminique et minéral

e - apport en phénylalanine :

- besoins
- tolérance
- aliments utilisés - tableau 14
- parts - tableaux 15, 16, 17, 18, 19, 20

2 - modalités d'administration de l'Albumaid : tableaux 21 et 22

3 - composition du régime de nos enfants - tableaux 23, 24, 25

B - Surveillance du régime :

1 - Hospitalitation initiale

2 - Les consultations

3 - Surveillance de la phénylalaninémie

4 - Remise en cause du régime.

oOo

IV - METHODES

A - MODE D'ETABLISSEMENT DU REGIME

1 - Théorie et principes généraux

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, le but du régime pauvre en phénylalanine est d'abaisser la phénylalaninémie dans les limites que nous nous sommes fixés (voir plus loin, chap. IV p.44)

L'apport en phénylalanine, tout en respectant la tolérance du sujet, doit assurer les besoins indispensables et aussi permettre une croissance correcte.

Voici sur quelles bases théoriques nous avons établi le régime (ref. 3).

a) - Apport protidique

Toute protéine naturelle contient environ 5 % de phénylalanine. Chez l'enfant phénylcétonurique, l'apport protéique est réalisé par un produit de remplacement à base de protéines naturelles, débarrassées industriellement de leur phénylalanine, plus ou moins complètement.

En fonction de la teneur protéique du produit, l'apport quotidien est calculé sur les bases de l'apport protéique minimal nécessaire à la croissance; nous suivons en cela les bases recommandées par le National Research council (1968) tableau 13.

b) - Apport calorique

Il est fait par les hydrates de carbone et les graisses qui sont données à volonté. Cet apport calorique est aussi calculé sur les bases du National Research Council (1968) tableau 8.

c) - Apport liquidien

Il est calculé sur les bases habituelles et prend toute son importance chez le nourrisson (120 à 140 ml/kg).

d) - Apport vitaminique et minéral :

Il est assuré comme chez l'enfant normal.

L'albumaid ne contenant pas de vitamine C, tous les enfants ont reçu de la vitamine C sous forme de jus d'orange, les vitamines liposolubles et notamment la vitamine D ont été apportées par des produits comme ADEGIC et QUOTIVIT.

e) - L'apport en phénylalanine :

La phénylalanine étant un acide aminé essentiel, un apport minimum quotidien est indispensable chez le sujet phénylcétonurique comme chez le sujet normal.

TABLEAU XIII

Apports caloriques protéiques et calciques journaliers recommandés par le National Research Council (1968)

	Age en années	Poids en kg	Taille en cm	Calories	Protéines en g.	Calcium en g.
Nourrissons	0. 3/12	4	55	kg x 120	2,2/ kg	0,4
	3/12-6/12	7	63	kg x 110	2/kg	0,5
	6.12.12/12	9	72	kg x 100	1,8/kg	0,6
Enfants	1 - 2	12	81	1100	25	0,7
	2 - 3	14	91	1250	25	0,8
	3 - 4	16	100	1400	30	0,8
	4 - 6	19	110	1600	30	0,8
	6 - 8	23	121	2000	35	0,9
	8 -10	28	131	2200	40	1

- Les besoins sont difficiles à fixer avec précision, et les chiffres de la littérature varient assez largement. Nous nous sommes référés aux travaux de Holt et Snyderman (ref. 1) qui fixent à 90 mg/kg/j l'apport minimum indispensable chez le nourrisson de 1 à 9 mois ; à partir de 6 mois, les besoins diminuent pour passer à 50 - 25 mg/Kg à la fin de la première année, et se

stabiliser autour de 10 à 15 mg chez le grand enfant. Il en résulte qu'un taux de 300 mg correspond d'une manière assez invariable aux différents âges (Brissaud, ref. 45).

- La tolérance du sujet phénylcétonurique pourrait être définie comme l'apport maximal de phénylalanine compatible avec un taux de phénylalanine sanguine maintenu à la normale.

En fait, on n'a pas cherché à ramener la phénylalaninémie à la normale, le danger de l'hypophénylalaninémie a conduit à garder une marge de sécurité et à considérer comme satisfaisants les taux sanguins de phénylalanine compris entre 3 mg et 12 mg (ref 3).

La tolérance varie beaucoup d'un sujet à l'autre et chez un même sujet en fonction de divers facteurs : rapidité de la croissance, maladies infectieuses intercurrentes, etc.....

Par conséquent la teneur en phénylalanine du régime a été constamment adaptée à chaque cas particulier et à ses fluctuations : cette adaptation a été faite par ajustements successifs en fonction des taux sanguins.

Nous verrons plus loin comment nous avons réalisé en pratique cette surveillance.

- dans les limites de la tolérance, l'apport en phénylalanine a été assuré par les aliments naturels sélectionnés pour leur teneur protéique faible, et ces aliments ont été apportés en quantités limitées et contrôlées.

Les légumes et les fruits sont seuls à pouvoir être utilisés. Leur teneur protéique est le plus souvent inférieure à 2 %, et la teneur en phénylalanine de leurs protéines semble inférieure au taux standard de 5 % (valable surtout pour les protéines animales), ne dépassant pas 4 %, et même 3 % (ref. 2).

Parmi les aliments naturels, les aliments à teneur protéique élevée sont pratiquement interdits (teneur protéique supérieure à 1,5 % ou 2 %).

On a pu utiliser librement les aliments non protéiques, les graisses (beurre, huile végétale), les amidons purs (à base de maïs ou de manioc) les fécules (de pomme de terre), le sucre, le miel, les confitures.

Nous avons utilisé également des produits fabriqués industriellement qui sont pauvres en protides : pâtes Aproten, biscuits Aminex, biscottes,

pains spéciaux. Le tableau 14 résume les aliments permis et défendus.

TABLEAU XIV

Aliments interdits	Aliments permis à volonté
Laits	Beurre et huile
Viande, oeufs,poissons	Sucre, miel, confitures
Légumes secs	Maïzéna, tapioca
Fruits secs	
Fromages	Pâtes Aproten
Pain	
Farines	Biscuits Aminex
Patisseries	

- On a utilisé en quantités limitées les aliments à teneur protéique faible. Pour cela, on peut utiliser des tables de composition d'aliments, qui, pour 100 g. donnent la teneur protéique et par conséquent la teneur en phénylalanine (sur la base de 5 % de la teneur protéique).

En fait, pour les mères d'enfants phénylcétonuriques surtout, comme pour les diététiciens, il est plus simple et pratique d'utiliser des tables d'"équivalents" ou "parts" qui donnent la quantité de chaque aliment apportant un chiffre fixe de phénylalanine. Nous utilisons le chiffre de 20 mg de phénylalanine (ref. 3).

Le tableau 15 résume les quantités de quelques aliments correspondant à une "part".

Cette méthode des parts permet des modifications faciles du régime. La quantité totale de phénylalanine que l'enfant peut recevoir représente donc un nombre donné de "parts" qu'il suffit d'augmenter ou de diminuer à volonté pour suivre et contrôler les fluctuations de la phénylalaninémie.

Donc au total, le régime a comporté 2 parties :

- une partie fixe, comportant les quantités voulues d'hydrolysat, de féculents, de sucre et de corps gras, et

- une partie variable, sous forme d'un nombre de parts.

La répartition est faite sur le nombre de repas correspondant à l'âge de l'enfant.

Le tableau 16 donne un exemple de régime - type pour un enfant de 1 mois pesant 3.900 g. et tolérant 300 mg de phénylalanine.

On prépare la quantité totale avec 400 ml d'eau minérale, et on répartit cette préparation en biberons de 100 ml.

Le tableau 17 résume le régime d'un enfant de 4 mois pesant 6 kg et ayant une tolérance de 300 mg de phénylalanine.

Le tableau 18 : répartition du régime dans la journée.

Le tableau 19 donne un exemple de régime pour un enfant de 3 ans, pesant 14 kg et ayant une tolérance de 400 mg de phénylalanine.

Le tableau 20 donne la répartition dans la journée de ce régime.

TABLEAU XV

Quantité de quelques aliments correspondant à une part = 20 mg de Phal.

Lait de vache entier	Farines	Légumes	Fruits
10 à 15 cc	10 à 15 g. suivant la marque et la nature	P. de terre : 20 g Tomates : 40 g Carottes 65 g	Banane 35 g Orange 45 g Pomme 85 g

TABLEAU XVI

Exemple d'un régime pour un enfant de un mois pesant 3.900 grammes et tolérant 300 mg de phénylalanine

Produits	Quantités	Protides	Lipides	Glucides	Calories	pH E	Parts
Albumaid	40 mg	12 mg		20 mg	148		
Farine	5 g.			4 g	19	10 mg	
Huile	7 g		7 g		63		
Lait	185 ml	6,5	5,5	19	115	300	15 p.
Sucre	30 g			30 g	120		
TOTAUX		18,5 g	12,5 g	63 g	465	310	15

TABLEAU XVII

Exemple de régime Albumaid pour un enfant de 4 mois pesant 6 kg, ayant une tolérance à 300 mg de Phénylalanine

Aliments	Quantités	wProtides (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Calories	Phal (mg)	Parts
Albumaid	60	18		30	222		
Farine	20	6		17,6	76	40	2
Leg.homog.	150	6		12	70	60	3
Fruits hom.	130	6		33	140	20	1
Lait vache	110	6	3,7	6	66	180	9
Beurre	10		8		71		
Huile maïs	5		5		45		
Sucre	10			10	40		
		24	16,7	108	730	300	15 p
Lofemalac	120	18	21,6	68	540	96	5
Farine	20	4		17	76	40	2
Leg.homog.	100	4		18	80	40	2
Fruits hom.	50	4		10	40	20	1
Lait vache	60	4		3	36	100	5
		22	21,6		772	300	15 p

Besoins : - protidiques : 3 g/kg (soit 18 g)
- lipidiques : 3 g/kg (soit 18 g)
- caloriques : 120 cal/kg à 110/kg (660 à 730 calories)

TABLEAU XVIII

Exemple de répartition pour enfant de 4 mois pesant 6 kg ayant une tolérance de 300 mg.

5 repas de 170 ml soit : 2 bouillies,
2 purées de légumes
1 purée de fruits

ALBUMAID	LOFENALAC
Exemple de répartition dans bouillie Albumaid 30 g Farine (20 g) Sucre (10 g) } 2 parts Lait de vache (110 ml) Eau Qsp (230-250 ml) } 9 parts Diviser cette recette en 2 biberons de 170 ml.	Bouillie - Lofenalac 50 } 2 - Farine 20 } 2 - lait de vache 60 ml } 5 - eau q.s. Diviser en 2 biberons de 170 ml.
Préparation dans purée légumes Leg. homogénéisés 150 g Albumaid 30 g Beurre 10 g Huils maïs 5 g } 3 - eau Q.S. Diviser en 2 biberons de 170 ml	Purée de légumes : - Lofenalac 50 } 2 - Lég. homogénéisés 100 g } 2 - eau q.s.
Préparation de purée de fruits Fruits homogénéisés 170 g - eau 40 ml } 1	Purée de fruits - Lofenalac 20 } 1 - Fruits homogénéisés : 50 } 1 - eau q.s.
TOTAL PARTS 15 parts	15 parts

TABLEAU XVIIII

Exemple d'un régime à l'Albumaid pour un enfant de 3 ans de 14 kg, ayant une tolérance à 400 mg en phénylalanine

Aliments	Quantités	Protides	Lipides	Glucides	Calories	Phal	Parts
Albumaid	100	30		50	370		
Beurre	30		24		213		
Huile	20		20		180		
P. de te.	250	8		50	225	220	11
Lg. verts		8			(60)	140	7
Fruits		8			(75)	40	2
B. amines	2		2	22	100		
Sucre	20			20	80		
Confitures	30			21	90		
		38	46	165à200	1400à1500	400	20 p
Lofenalac	200	30	36	114	900	160	8 parts
Beurre	10		8		71		
P. de T	135	5		27	120	120	6
Lg.verts		5			(30)	80	4
Fruits		5			(75)	40	2
P. aprotsn	60			54	216		
B. aminex	1			11	50		
		35	44	206	1400à1500	400	20 parts

Besoins : Protidiques : 30 g - Lipidiques : 45 g - Caloriques : 1300 - 1400

TABLEAU XX

Exemple de répartition enfant 3 ans, pesant 14 kg ayant une tolérance de 400 mg

LOFENALAC		ALBUMAID	
- Petit déjeuner (boisson)		Petit déjeuner	
Lofenalac 100 g (4 parts)		1 - boisson Albumaid 50 g	
Eau 200 ml - 250 ml		Sucre 10 g	
		eau 200 à 250 ml	
		huile mais 10 g	
		2 - biscuits aminex	
		+ beurre	
		+ confiture	
- Midi		Midi	
1 - P. de T. 135 g		1 - crudités en vinaigrette	2 parts
Lg. verts	6 parts		
Beurre 5 g	2 parts		
2 - Fruits	1 part	2 - P. de t. purée + beurre	8 parts
		3 - fruits frais	1 part
- Gouter		Gouter	
Lofenalac 100 g (4 parts		1 - Boisson Albumaid 50 g	
Eau 200 ml		Sucre 10 g	
		huile mais 5 g	
		eau 200 ml	
		2 - Biscuits Aminex 1	
		+ beurre + confiture	
- Diner		Diner	
1 - Crudités ou leg. verts cuits	2 parts	1 - légumes variés	
Pates Aproten 60 g		P. de terre	3 parts
Beurre 5 g		lg. verts	5 parts
		beurre 10 g	
2 - Fruits	1 part	2 - Fruits	1 part
	12parts		
	+ 8parts		
	20 parts		20 parts

2 - Modalités d'administration de l'Albumaid

L'Albumaid a été donné :

- chez les nourrissons comme lait en poudre, au biberon, réparti sur le nombre de biberons,

- chez les enfants plus âgés, il a été réparti pour la journée en 2, 3 ou 4 prises, soit seul dilué dans de l'eau plus ou moins sucrée, soit mélangé à d'autres aliments, farines, légumes, ou fruits,

Dans le tableau 21 figure la répartition de l'albumaid qui a été faite pour chaque enfant étudié, à un âge donné.

Le premier groupe de 5 enfants (I) représente le groupe des enfants dépistés et traités tôt. Le groupe II, les enfants traités plus tard.

Dans le tableau 22 figure la répartition du Lofenalac pour les enfants témoins.

La répartition de l'Albumaid pour les enfants du groupe des échecs, avait été faite de la même façon que pour les autres enfants.

Dans chaque tableau nous avons fait figurer :

- le numéro des observations,

- l'âge au moment où l'enfant recevait la quantité totale et la répartition de l'hydrolysat que nous donnons ensuite,

- la quantité totale d'hydrolysat en grammes,

- la répartition de cette quantité dans la journée : matin, midi, gouter ou soir, et pour chaque prise, l'administration de l'Albumaid seul, ou mélangé à d'autres aliments.

On constate que dans le tableau 16 :

- tous les enfants du n° 8 à 12 reçoivent l'Albumaid plusieurs fois par jour,

- parmi les enfants du groupe 13 à 21, un seul enfant n°19 reçoit la quantité totale d'Albumaid quotidienne en une seule prise,

- pour tous les enfants sauf un, n°21, l'Albumaid est mélangée à d'autres aliments.

Dans le tableau n° 22 - on constate que les 3 enfants témoins reçoivent une répartition de leur Lofenalac analogue à celle qui a été faite pour l'Albumaid.

TABLEAU XXI - Répartition de l'hydrolysat dans la journée :

	Obs	Age	Quantités totale en grammes	Matin seul mél.	Midi seul mél.	16 h seul mél.	Soir seul mél
I	N°8	6 mois	60	+ 20 farine lait	+20 p.det. lég.	0	20 p.de lég.
	N°9	6 mois	70	20 farine eau	25 leg. verts	0	25 p.det lg verts
	N°10	1 an 2 m	80	20 eau miel	20 leg.	20 fruits	20 lg
	N° 11	6 mois	80	20 farine lait	20 leg	20 fruits	20 leg
	N°12	8 mois	80		40 fari. sucre eau		40 fari. sucre eau
II	N° 13	9 mois	70	25 maïzena sucre	10 leg	25 maiz. sucre	10 leg
	N° 14	1 an	70	15 maïzena sucre	20 leg	15 maiz. sucre	20 leg
	N° 15	2 ans	40 + p.nestlé	15 maïzena lait	10 leg	0	15 leg
	N° 16	3 ans	100	25 maïzena	25 leg.	25 maiz.	25 leg.
	N° 17	5 ans	100	25 bouil. sucre	25 leg.	25 bouil. maiz.	25 leg
	N° 18	2 ans 8 m	100	50 fruits		50 fruits	
	N° 19	10 ans	100	100 maïzena	0	0	0
	N° 20	5 ans	100	25 p. de terre	25 lég.	25 p. de terre	25 lég.
	N° 21	16 ans 4 m	150	75		75	

TABLEAU XXII

Témoins au Lofenalac - Répartition de l'hydrolysat

Observ.	Age	Quantités Tée en g.	Matin seul mél.	Midi seul mél.	16 h seul mél.	Soir seul mél
N° 22	6 mois	120	30 fari.	30 lég.	30 fruits	30 lég.
N° 23	6 mois	100	25 fari.	25 lég.	25 fruits	25 leg.
N° 24	6 mois	100	25 fari.	25 lég.	25 fruits	25 lég.

3 - Composition du régime de nos enfants

Voici les régimes qu'ont reçu nos enfants résumés dans les tableaux 23, 24 et 25.

Pour les enfants qui ont reçu d'abord du Lofenalac puis de l'Albumaid, nous avons voulu comparer point par point chaque élément du régime réalisé avec l'un puis l'autre produit.

C'est pourquoi dans chaque colonne figurent deux chiffres, dont le premier correspond au régime sous Lofenalac et le 2e au régime sous Albumaid.

Pour les enfants qui ont reçu d'emblée de l'Albumaid, une comparaison analytique semblable n'a pas pu être établie, nous donnons donc seulement la composition du régime réalisé avec l'Albumaid.

Notons que dans chaque tableau :

- les enfants sont classés par ordre d'âge au début du régime pauvre en phénylalanine,
- l'âge qui figure est celui auquel l'albumaid a été institué.
- nous avons fait figurer l'apport protéique total en grammes d'une part, et d'autre part, la fraction de cet apport qui est fait par l'albumaid (en grammes);
- la tolérance en phénylalanine en milligrammes est celle que l'enfant avait au moment où ce régime lui a été prescrit.
- la quantité totale d'Albumaid figure en grammes.
- nous donnons aussi le nombre de parts que cet apport réalise.
- les taux de phénylalaninémie pendant la durée de l'un puis de l'autre régime ont été compris entre les valeurs que nous donnons,
- les lettres "L" et "A" représentent l'hydrolysat soit "Lofenalac" soit "albumaid".

Dans le tableau 23, nous exposons les régimes des enfants n° 8 à 12 qui sont les enfants traités tôt, et les régimes des 3 enfants témoins au Lofenalac. Pour ces derniers, on a choisi arbitrairement d'étudier leur régime à l'âge de 6 mois ce qui permet de les comparer plus facilement à un certain nombre d'enfants du premier groupe.

Dans le tableau n° 24, nous donnons la composition du régime des enfants traités après l'âge de 3 mois : n° 13 à 21.

TABLEAU XXIII - Composition du régime

Nom	Age inst. de ALB	Cal.	Apports protéiq. Total grammes	par 1hyd.	Tolérance	Quantité d'hydr. gram.	Apports par hyd. mg	parts	de PHE aut.ali. mg	parts	Taux de PHE	hydrolys.
I - n°8	6 m	830	28	18	580	120	100	5	480	24	3 → 8	L
		860	31	18	-	60	0	0	580	29	5 → 8	A
n° 9	6 m	750	25,5	19,5	340	130	100	5	240	12	2 → 12	L
		800	28	21	-	70	0	0	340	17	2 → 12	A
n° 10	1 an	1250	33	26	480	175	140	7	340	17	0 → 5	L
		1350	31	18	-	60	0	0	480	24	5 → 20	A
n°11	6 m	900	21	15	380	100	80	4	300	15	3 → 12	L
		1000	30	22	-	75	0	0	380	19	3 → 12	A
n° 12	2 m	900	31	18	520	70	0	0	520	26	3 → 12	A
II n° 22	6 m	940	24,5	18	420	120	100	5	320	16	≃ 5 mg	
n° 23	6 m	900	23	15	480	100	80	4	400	20	≃ 6 mg	
n° 24	6 m	880	20	15	360	100	80	4	280	14	3 → 11	

TABLEAU XXIV

Composition du régime

Noms	Age Inst Albumaid	Calories	Apport protéique Total gram.	Apport protéique par hydrolys.	Toléran.	Quantité d'hydro.	Apport en Phé mg parts		mg parts		Taux de phénylalaninémie	Hydrol.
III n°13	9 m	1000	27	21	300	70		0		15	3→ 18	A
n°14	1 an	900	32,5	22,5	500	75		0		25	5→ 12	A
n° 15	2 ans	1300	40	24	800	80		0		40	3→ 8	A
n° 16	3 ans	1300	36,5	27	620	180	140	7	480	24	3→ 12	L
		–	42	30	–	100	0	0	620	31	3→ 12	A
n°17	5 ans	1600	36	30	460	200	160	8	300	15	2→ 8	L
		–	40	30	–	100	0	0	460	23	3→ 12	A
n°18	2 ans 8 m.	1350	36	30	300	100		0		15	3→ 10	A
n° 19	4 ans	2000	46	27	740	180	140	7	600	25	5→ 10	L
	6 m.	2000	45-60	45	–	100	0	0	740	37	3→ 12	A
n°20	5 ans	1300	27	18	440	60		0		22	3→ 12	A
n°21	16 ans	1800	55	45	740	300	240	12	500	25	≃3 mg	L
	4 mois	1100	60	45	–	150	0	0	740	37	3→ 12	A

TABLEAU XXV

Composition du régime - Groupe des échecs

Noms	Age ins. Album.	Calories	Apport protéi. total grammes	Apport protéi. hydrol.	Tolérance	Quantité hydrol.	Apport en phé- hydrol. mg	hydrol. par.	a. alim. mg.	a. alim. par.	Taux de Phényl	Hydrol.
n°1	21 m	1300	18,6	15	260	100	80	4	180	9	3→ 12	L
		1300	29	24	-	70		0	260	13		A
n° 2	5 ans	1500	27	15	580	100	80	4	500	25	> 10	L
			40	30	-	100		0		26	> 10-12	A
N°3	en ville	500	16,5	16,5	?	110	80	4		0 ?	?	L
	3 m1/2	1200	28,7	22,7	300	70		0		15	3→12	A
n°4	5 ans	1300	35	30	436	200	160	8	280	14	5→10	L
		1800	38	30	400	100		0		20		A
N° 5	2 ans 4 m	1200	30	28	120	70		0		6	3→18	A
n° 6	3 ans 1/2	1500	39	22,5	580	150	120	6	460	23	3→10	L
			40	30	520	100		0		26	3→10	A
n° 7	3 ans	2200	40	30	660	200	160	8	500	25	5→7	L
	5 mois	2200	58	45	-	150	0			33	5→7	A

Dans le tableau n°25 nous donnons la composition du régime des enfants du groupe échecs.

A noter : le régime de l'enfant n°3 avait, après dépistage de la maladie, été entrepris en ville, avec du Lofenalac, sans contrôle de la tolérance ni des taux de phénylalaninémie : les apports de Lofenalac étaient tout à fait insuffisants. Nous donnons quand même la composition de ce régime, et ensuite celle du régime qui a été fait avec l'Albumaid.

B - SURVEILLANCE DU REGIME - Méthodologie générale :

Voici les méthodes que nous avons appliquées pour surveiller le régime :

1 - Hospitalisation initiale

En règle, l'enfant phénylcétonurique est hospitalisé au moment où sa maladie est dépistée, pendant 15 jours environ, afin d'établir le diagnostic et de mettre en route le traitement.

2 - Les consultations

Puis l'enfant est rendu à sa famille, et il est revu tous les 15 jours en consultation (avec un médecin, une diététicienne une psychologue, équipe spécialement au courant des problèmes de la phénylcétonurie) pendant une période de 3 mois.

Puis les consultations ont lieu tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant un an, et ensuite 2 fois par an.

Lors des consultations, tous les 3 mois, nous avons contrôlé les paramètres suivants :

- le poids et la taille, qu'on rapporte sur des courbes établies d'après le CECDE Paris 1953 à 1962 (garçons) et SSSU Paris 1955 (filles),
- l'état nutritionnel général et l'état de la peau,
- la numération : formule sanguine,
- les protides sanguins,
- les lipides sanguins,
- l'âge osseux (mesures d'après l'atlas de Greulich, en se basant surtout sur la maturation des phalanges plutôt que sur les points du carpe (ref. SILVERMAN)

- la présence ou non d'ostéoporose,
- l'électroencéphalogramme
- et on pratique des tests psychomoteurs aboutissant à une estimation du QD global (tests de Brunet-Lezine, puis de Binet Simon) et des examens de langage,
- le comportement de l'enfant est noté à chaque consultation, en fonction de l'appréciation subjective des parents, du médecin, de la psychologue.

3 - Surveillance de la phénylalaninémie :

Un test de Guthrie est pratiqué toutes les semaines pendant les six premiers mois, puis tous les 15 jours pendant 2 ans. Le prélèvement est effectué sur papier par la mère à la maison, et il est envoyé par correspondance, en y joignant une feuille de régime détaillant ce que l'enfant a pris pendant les 24 heures qui ont précédé le prélèvement.

La mère remplit cette feuille, en indiquant les éventuels refus, restes, vomissements, ainsi que les épisodes pathologiques.

L'ajustement du régime est fait suivant les taux de la phénylalaninémie. Nous rappellerons ici que la crainte de l'hypophénylalaninémie et de carence nous a conduit à considérer comme bien équilibré un enfant dont les taux sont compris entre 3 et 12 mg pour 100 ml de phénylalaninémie, suivant en cela les travaux de Berry (ref. 6) et Hanley(ref.4)

Si le taux sanguin du dernier prélèvement envoyé par la mère n'apparaît pas comme satisfaisant, des conseils pour modifier le nombre de parts ou la quantité d'hydrolysat du régime sont envoyés immédiatement par correspondance aux parents où sont donnés sur place lors des consultations à l'hôpital.

En fonction de ces prélèvements, l'enfant est maintenu dans la mesure du possible entre 3 et 12 mg pour 100 ml.

4 - Hospitalisation pour remise en cause du régime :

On hospitalise l'enfant, dans le but de remettre en cause le régime pendant une semaine, une fois tous les six mois au cours de la première année chez les enfants dépistés tôt, ou au cours de la première année de traitement chez les enfants dépistés plus tard.

On fait une réévaluation biochimique de la maladie, avec une supplémentation en phénylalanine, de telle sorte que le régime de l'enfant ait alors la même teneur en phénylalanine qu'un régime normal.

Suivant la réponse à cette épreuve, l'enfant sort avec un nouveau régime plus adapté à sa tolérance et à ses besoins.

oOo

Chapitre V

A - RESULTATS

A - Acceptation de l'Albumaid et du régime - Tableau 26

B - Résultats sur la croissance :

1 - Appréciation globale,

2 - Croissance staturo-pondérale - âge osseux - Tableaux 27 et 28

3 - Surveillance de la protidémie et de la lipidémie; - tableau 29

4 - Surveillance de la numération formule sanguine - Tableaux 30, 31,32

5 - Développement psychomoteur. Comportement. Electroencéphalogramme tableau 33.

oOo

V - RESULTATS

A - ACCEPTATION DE L'ALBUMAID et DU REGIME

Nous avons tenté de traduire en chiffres l'acceptation par les enfants de l'Albumaid, et du régime.

Dans le tableau 26, nous avons coté de 1 à 3 :

- l'acceptation de l'albumaid, 3 = bien accepté,
- l'appétit pour les aliments permis à volonté, et pour les parts, 3 = bon appétit,
- le chapardage :
  - 3 = enfant qui ne chaparde pas
  - 1 = enfant qui chaparde beaucoup.

et nous avons fait un total fut 9.

Nous faisons figurer également le QD de l'enfant au moment de son traitement par l'Albumaid,

et son âge au moment de l'institution de l'Albumaid.

Dans notre tableau figure le groupe des enfants dépistés tôt : obs. n° 8 à 12, le groupe témoin au Lofenalac : obs. n°22 à 24, et les groupes dépistés tard : obs. N°13 à 21.

Les croix +++ signifient que l'enfant accepte très bien l'Albumaid, et même en est friand et le mange avec plaisir.

On constate que :

1 - dans le groupe dépisté tôt :

- 2 enfants sont friands d'Albumaid, ces 2 enfants totalisent 9
- un l'accepte assez mal,
- Tous ont un bon appétit pour le reste du régime.

TABLEAU XXVI

Acceptation du régime

Observat.	Hydrol.	Autres aliments	Chapardage	Total	Q D	Age du début Albumaid
8 - MA.. Arnaud	3+++	3	3	9	96	6 mois
9 - AL.. Sabine	2	3	2	7	105	7 mois
10 - DU.. Stéphane	2	3	1	6	91	1 an 1 m
11 - KO.. Pascal	1	3	3	7	113	6 mois
12 - MA.. Georges	3+++	3	3	9	100	2 m 7 j
22 - SA.. Laurence	2	3	3	8	93	3 sem
23 - DU.. Roxane	2	3	3	8	≃60	1 mois
24 - MI.. Catherine	2	3	3	8	100	2 mois
13 - LE.. Christophe	2	3	2	7	64	9 mois
14 - UN.. Sylvie	2	3	2	7	73	11 mois
15 - MA.. Stéphane	2	2	2	6	83	1 an 7 m
16 - JA.. Philippe	1	3	3	7	46	2 ans 6 m
17 - SA.. Patrick	2	3	3	8	25	5 ans
18 - MA.. Christine	2	3	3	8	35	2 ans 6 m
19 - VI.. Catherine	1	3	2	6	33	9 ans 10
20 - BR.. Sylvie	1	3	1	5	86	4 ans 7m
21 - KO Annie	2	3 limité	2	7	20	16 ans 6 m

2 - Dans le groupe témoin :

- acceptation moyenne du Lofenalac
- bon appétit.

3 - Dans le groupe dépisté tard :

- 6 enfants sur 9 acceptent moyennement l'Albumaid
- 3 sur 9 l'acceptent assez mal
- 8 enfants sur 9 ont un bon appétit pour le reste du régime,
- pour l'ensemble des enfants, le total le plus bas obtenu est de 5. Tous les autres sont au-dessus.

Nous rappellerons ici que sur les 21 enfants qui ont reçu de l'Albumaid, 7 ont refusé l'hydrolysat, soit d'emblée, soit après quelques jours. Nous reviendrons sur les causes de ces échecs dans la discussion des résultats.

B - RESULTATS SUR LA CROISSANCE

1 - Appréciation globale :

Tous les enfants étudiés ont un bon état nutritionnel clinique pendant la durée de l'étude sous Albumaid.

Les enfants qui avaient les lésions cutanées à type d'eczéma avant ou au début du traitement pauvre en phénylalanine, ne les ont pas vu réapparaître pendant l'étude sous Albumaid.

2 - Croissance staturo-pondérale. Age osseux :

Dans le tableau 27, figure :

- le groupe des enfants dépistés tôt,
- le groupe témoin au Lofenalac

Nous avons réuni pour chaque enfant les données concernant :

- la prise totale de poids pendant la période d'étude sous Albumaid
- avec la déviation standard correspondant à son poids au début et à la fin de cette période d'étude,
- de même pour la taille
- et nous avons fait figurer le rapport âge osseux/âge chronologique au début et à la fin de chaque période,
- de même que la présence d'une éventuelle ostéoporose.

TABLEAU XXVII

Croissance staturo-pondérale

Noms	Durée de l'obs.	Poids prise T[le] en kg	Poids DS avant	Poids DS après	Taille prise T[le] en cm	Taille DS avant	Taille DS après	A. oss/A. chron. avant	A. oss/A. chron. après	Ostéopor.
I 8 - Ma.. Armand	6 m	2,5	+ 1	+ 1	11	M	+ 1	retard à 1 an	1 a/3m 2a-3m	0
9 - AB.. Sabine	6 m	2	- 1	- 1/2	10	- 1	- 1	normal	1a-6m 2a-5m	0
10 - DU.. Stéphane	1 an 10 mois	3,6	entre -1 et M	- 1	15	- 1	- 2	1a-6m 2a-3m	2ans 3 ans	0
11 - KO.. Pascal	6 m	2,1	+ 1	+ 1	9	+ 1	+ 2	normal	1 a-6m 1a-11m	0
12 - MA.. Georges	8 m	3,8	- 1	- 1	19	- 1	M	normal	normal	0
II 22 - SA.. Laurence	4,5 m	3,8	- 1	M	11	M	M	normal	normal	0
23 - DU.. Roxane	6 m	4,7	- 2	M	17,5	- 1	M	normal	normal	0
24 - MI.. Catherine	1 an	4,4	M	M	12	M	M	normal	normal	0

On constate que :

- pour la croissance staturo-pondérale :

Dans le groupe dépisté tôt, elle est assez bonne, et les enfants se maintiennent dans la même déviation standard initiale, sauf un : n° 10, qui creuse son retard en taille et en poids, pendant la durée de l'observation,

Dans le groupe témoin, la croissance est bonne également.

- pour l'âge osseux :

. sur 5 enfants du groupe dépisté tôt, 4 retards de l'âge osseux se sont constitués. Parmi ces 4, 2 existaient déjà avant l'essai de l'Albumaid. Un seul enfant a eu un âge osseux normal au début et en fin d'observation.

. les 3 enfants témoins conservent un âge osseux normal pendant l'observation.

- pour l'ostéoporose :

Elle ne s'est manifestée chez aucun des enfants de ces 2 groupes.

Dans le tableau 28, nous avons étudié les mêmes éléments pour les enfants du groupe dépisté tard.

- la croissance staturo-pondérale :

Sur 9 enfants : 7 ont une croissance staturo-pondérale satisfaisante,

2 enfants ont une croissance moins bonne : ils passent de + 2 ou + IDS à la moyenne.

- l'âge osseux :

A la fin de la période d'observation, on constate, sur 9 enfants, 5 retards de l'âge osseux dont deux ont été acquis pendant cette période, et 3 aggravés.

4 âge osseux sont normaux.

- l'ostéoporose n'a été trouvée chez aucune enfant de ce groupe.

3 - <u>Surveillance de la protidémie et de la lipémie</u> :

Nous exposons dans le tableau 29 les résultats de la surveillance du taux sanguin des protides et des lipides que nous avons effectuée pour les 3 groupes d'enfants : dépistés tôt, groupe témoin, dépistés tard.

TABLEAU XXVIII

Croissance staturo-pondérale

Noms	Durée de l'obs.	Poids prise T le en kg	Poids DS avant	Poids DS après	Taille prise T le en cm	Taille DS avant	Taille DS après	A.os/A. chrono. avant	A.os/A. chrono. après	Ostéop.
III 13 - LE.. Christophe	11 m	3,4	- 1	M	8	M	- 1	7 m 9 m	7 m 1a-10m	0
14 - UN.. Sylvie	1 an 4 m	2,9	+ 1	+ 1	18	entre -1 et - 2	M	normal	normal	0
15 - MA.. Stéphane	1 an	1,5	+ 1	M	8,5	+ 2	M	non fait	2 ans 2 a-7m	0
16 - JA.. Philippe	9 m	2,8	+ 1	+ 1	6,5	M	M	non fait	normal	0
17 - SA.. Patrick	1 an	0	- 1	- 1	8	M	M	normal	5ans 6a-6m	0
18 - HA.. Christine	1 an 8 m	3	- 1	- 1	10	- 2	-2	4 ans 4a-2m	4 ans 5a-7m	0
19 - VI... Catherine	6 m	4	M	M	4	M	M	normal	10ans 6m 11ans 1m	0
20 - BM..: Sylvie	2 ans	1,2	+ 1	M	8,5	+ 1	M	normal	normal	0
21 - KO.. Annie	7 m	-6	obésité		2	pubère		normal	normal	0

TABLEAU 29

Surveillance biologique

Noms	Lipides Moyenne	Lipides Ecarts		Protides Moyenne	Protides Ecarts	
I						
8 -MA.. Arnaud	non	fait		63	55	71
9 - AL.. Sabine	7,5	-		85	-	
10 - DU.. Stéphane	3,25	-		66,6	61	71
11 - KO.. Pascal	4,1	3,25	5,5	64,6	53	70
12 - MA..Georges	5,33	4,50	7	72,2	67	81
II						
22 - JA.. Laurence	6,16	4	8	69	61	77
23 - DU.. Roxane	5,45	4,20	6,70	72,3	59	87
24 - MI.. Catherine	4,73	4	6	65	63	67
III						
13 - LE..Christophe	3,78	3,10	4,25	71	66	79
14 - UN.. Sylvie	5,7	5,4	6,4	61	-	
15 - MA.. Stéphane	6,5	-		70,3	63	75
16 - JA.. Philippe	non	fait		64	-	
17 - SA..Patrick	4,60	-		71,7	64	84
18 - HA..Christine	4,5	-		74	68	78
19 - VI.. Catherine	2,53	2,50	2,56	80	71	81
20 - BR.. Sylvie	4,3	3	5,5	71,6	69	74
21 - KO..Annie	5,50	-		68	72	71

Nous avons fait figurer :

- la moyenne de tous les dosages pratiqués pendant la période d'essai de l'Albumaid;
- et les valeurs extrêmes de ces dosages.

Ce tableau nous montre que :

- un seul enfant : n°19, semble carencé en lipides,
- la protidémie est normale pour les enfants de tous les groupes.

4 - Surveillance de la numération-formule sanguine :

Le tableau n°30 résume les résultats de cette surveillance. Nous avons fait figurer :

- le nombre total de contrôles de la numération-formule sanguine pratiqués pendant la période d'observation,
- le nombre de numérations qui ont comporté un nombre normal d'hématies et le nombre de numérations qui ont comporté un chiffre bas d'hématies,
- de même pour les leucocytes
- et p our les polynucléaires.

Dans ce tableau figurent les enfants dépistés tôt, les enfants témoins au Lofenalac et les enfants dépistés tard.

L'enfant n°12 présente un nombre élevé de contrôles, dont le chiffre des hématies est 8 fois abaissé : cet enfant a eu dans la période néo-natale une anémie difficile à corriger, indépendante de sa maladie et du régime. C'est pourquoi nous avons exclu cet enfant du tableau récapitulatif n°25.

Le tableau n°31,,montre les résultats de la surveillance de la numération :

- dans le groupe des enfants dépistés tôt, dont nous avons exclu l'enfant n°12,

Pour 4 enfants : 10 contrôles ont été pratiqués, le chiffre des globules rouges est 9 fois normal, 1 fois bas,

- dans le groupe des enfants témoins au Lofenalac, pour 3 enfants 12 contrôles ont été pratiqués; le chiffre des globules rouges est 5 fois normal, 7 fois bas;
- dans le groupe des enfants dépistés tard : pour 9 enfants : 31 contrôles ont été pratiqués, le chiffre des hématies est 24 fois normal, 7 fois abaissé.

TABLEAU XXX

Numération formule sanguine

Noms	Nbre de contrôle	Gl. Rouges norm.	Gl. Rouges bas	Gl. Blancs norm.	Gl. Blancs bas	Polynucléaires norm.	Polynucléaires bas
I							
8 - MA.. Arnaud	2	2	-	2	-	2	-
9 - AL... Sabine	2	1	1	2	-	1	1
10 - DU... Stéphane	3	3	-	3	-	3	-
11 - KO... Pascal	3	3	-	3	-	1	2
12 - MA.. Georges	9	1	8	8	1	3	6
II							
22 - SA... Laurence	3	1	2	2	1	3	-
23 - DU..; Roxane	7	3	4	7	-	3	4
24 - MI.. Catherine	2	1	1	1	1	-	2-
III							
13 - LE.. Christophe	4	2	2	3	1	3	1
14 - UN.. Sylvie	3	1	2	-	3	2	1
15 - MA..Stéph.	3	3	-	2	1	2	1
16 - JA... Philippe	3	3	-	3	-	2	1
17 - SA..Patrick	4	4	-	2	2	4	-
18 - HA.. Chr.	5	4	1	5	-	4	1
19 - VI.Cather.	3	3	-	3	-	3	-
20 - BR. Sylvie	5	3	2	5	-	4	1
21 - KO. Annie	1	1	-	-	1	1	-

TABLEAU XXXI

Tableau récapitulatif pour les chiffres des hématies

Groupes	Nbre d'enfants	Nbre de contrôles	Globules rouges Norm.	bas
I	4	10	9	1
II	3	12	5	7
III	9	31	24	7
Nbre d'enfants à Albumaid	13	41	33	8
Nbre d'enfants Total	16	53	38	15

Dans le groupe I : on exclut Georges MA...

Nous donnons ensuite pour le nombre total d'enfants recevant de l'Albumaid le nombre total de contrôles effectués, et le nombre de fois où le chiffre des hématies était normal, et le nombre de fois où ce chiffre était abaissé.

Nous avons ensuite fait ces différents totaux pour tous les enfants étudiés.

Nous avons fait un tableau identique n°32 concernant les polynucléaires. On constate que :

- dans le groupe des enfants dépistés tôt : pour 5 enfants, 19 contrôles le chiffre des polynucléaires a été 10 fois normal, 9 fois abaissé,
- dans le groupe témoin au Lofenalac, pour 3 enfants, 12 contrôles le chiffre des polynucléaires a été 5 fois normal et 6 fois abaissé.
- dans le groupe dépisté tard : pour 9 enfants, 31 contrôles, le chiffre de polynucléaires a été 25 fois normal et 6 fois abaissé.
- nous avons ensuite fait les totaux pour tous les enfants à l'Albumaid.

TABLEAU XXXII

Tableau récapitulatif pour les polynucléaires

Groupes	Nbre d'enfants	Nbre de contrôles	Chiffres des polynucléaires norm.	bas
I	5	19	10	9
II	3	12	6	6
III	9	31	25	6
Nbre d'enfant à l'albumaid	14	50	35	15

5 - Développement psychomoteur - Comportement - Electroencéphalogramme

Nous avons résumé dans le tableau n° 33 les résultats de notre surveillance du QD, du comportement et de l'EEG.

Nous avons fait figurer :

- le numéro des observations :
  - enfants dépistés tôt n° 8 à 12
  - enfants témoins au Lofenalac n° 22 à 24
  - enfants dépistés tard n° 13 à 21
- le QD estimé avant traitement par l'Albumaid, et après l'arrêt du traitement, où si celui-ci se poursuit, le plus réfent QD.
- le comportement avant l'essai de l'Albumaid et après cet essai :

  N = normal,

  agité

  médiocre

  amélioré

  autistique
- l'électroencéphalogramme :

  N = normal

  - rapide

  - lent

TABLEAU XXXIII

Comportement et QD

Noms	Q D avant	Q D après	Comportement avant	Comportement après	E E G avant	E E G après
I - 8 MA... Armand	96	90	normal	normal	lent	N
9 - AL... Sabine	105	92	N	N	rapide	un peu aigu
10 - DU.. Stéphane	91	100	N	N	N	N
11 -KO... Pascal	113	99	un peu agité	N		N
12 - MA... Georges	100	95	N	N	rapide	N
II - 22 - SA.. Laurence	93	102	N	N	rapide	N
23 - DU.. Roxane	60	96	N	N	N	N
24 - RI... Catherine	100	98	N	N	N	N
III - 13 - LE.. Christophe	64	84	un peu agité	N	N	lent
14 - UN.. Sylvie	73	82	agitée	N	aigu dans sommeil	N
15 - MAR.. Stéphane	83	89	N	N	aigu dans sommeil	N
16 - JA.... Philippe	46	58	médiocre	amélio.	mal orga. nisé	lent + élé- paroxy.
17 - SA.;. Patrick	25	25-30	médioc.	amél.	foyer de pointes	idem
18 - MA... Christine	34	40	autist. agitée	idem	N	qqs élé. paroxys.
19 - VI.. Catherine	33	35-40	médiocre	amél.	rapide	rapide
20 - BR... Sylvie	86	93	agitée	amél.	lent aigu	idem
21 - KO.. Annie	20-30	idem	agitée	idem	el.parox.	idem

N = normal

Ces paramètres n'ont bien entendu, pas de relation directe avec la nature de l'hydrolysat employé, et ne reflètent en réalité que l'efficacité du régime en général, quel que soit le produit utilisé. Nous les mentionnons néanmoins à titre systématique car certains d'entre eux, et notamment le niveau de QD et le comportement peuvent intervenir dans l'acceptation du produit, et dans les difficultés pratiques de la conduite du régime.

La surveillance montre :

Pour le QD :

- dans le groupe dépisté tôt : sur 5 enfants, 4 perdent des points de QD.
- dans le groupe témoin : sur 3 enfants, 1 seul perd des points,
- dans le groupe dépistés tard : sur 9 enfants, 8 gagnent des points de QD.

Pour le comportement, après traitement :

- dans les groupes traités tôt, le comportement est globalement normal,
- dans le groupe témoin également;
- dans le groupe traité tard : sur 9 enfants, 7 comportements sont normaux ou améliorés, 2 sont inchangés.

Pour l'électroencéphalogramme, après traitement :

- dans le groupe traité tôt : sur 5 enfants, l'électroencéphalogramme est 4 fois normal,
- dans le groupe témoin : sur 3 enfants, l'électroencéphalogramme est 3 fois normal
- dans le groupe traité tard, l'électroencéphalogramme n'est pas modifié de façon significative.

oOo

Chapitre VI

VI - DISCUSSION .....

A - Composition du régime

1 - apport calorique - tableaux, 23, 24, 25

2 - Apport protéique

3 - Apport en phénylalanine

B - Acceptation du régime et de l'Albumaid : tableau n° 26

1 - Acceptation de l'Albumaid :

- groupe I
- groupe II
- groupe III
- Total

2 - Appétit pour les autres aliments

- groupe I
- groupe II
- groupe III
- au total

3 - Chapardage

4 - Influence QD - âge au début de l'albumaid

5 - Au total - tableau 34

- l'acceptation
- l'appétit
- le chapardage
- références

6 - Analyse des échecs

a - les observations

b - facteurs en jeu

C - Résultats cliniques du régime :

1 - Croissance staturo-pondérale

2 - Age osseux/Age chronologique

a - apport calcique

b - absorption

c - vitamine D

d - autres carences possibles

e - insuffisance thyroïdienne

f - retard âge osseux en rapport avec la maladie

g - retard âge osseux en rapport avec le régime

3 - Lipides, Protides

4 - Numération - formule sanguine

5 - QD - Comportement EEG

oOo

VI - DISCUSSION

Dans ce chapitre, en nous reportant aux tableaux exposés plus haut, nous discuterons les résultats obtenus pendant la période d'étude sous Albumaid. Tous les enfants traités tôt, sauf un, le n° 12, ayant reçu d'abord du Lofenalac nous tenterons une comparaison point par point entre l'Albumaid et le Lofenalac.

A - COMPOSITION DU REGIME

Tableaux : 23, 24, 25.

1 - Apport calorique

Dans le tableau n°23, des régimes réalisés pour nos enfants, il est à noter que pour plusieurs enfants, l'apport calorique total n'est pas le même dans le régime réalisé avec le Lofenalac, et dans le régime réalisé avec l'Albumaid.

Ceci est dû au fait q ue le régime a été augmenté en fonction de la croissance de l'enfant, comme il l'aurait été normalement si on avait poursuivi le traitement avec le même produit. On remarquera que ceci concerne surtout les petits nourrissons, soit les enfants n° 8 à 12, dont la croissance est rapide.

Dans l'exposé des régimes des enfants des autres groupes, ceci n'apparaît pas, les enfants étant plus âgés, et les modifications de régime nécessaires sont moins fréquentes.

Dans le tableau n° 24, on note que dans le cas de l'enfant n° 21, on a réalisé avec l'Albumaid un régime à 1.100 calories, don c hypocalorique. Cet enfant était alors âgé de 16 ans et on aurait légitimement pû arrêter de lui donner un régime pauvre en phénylalanine. Mais elle avait une obésité importante, et on a pensé pouvoir tenter de réduire son obésité en poursuivant son régime pauvre en phénylalanine avec l'Albumaid.

En fait, son obésité nécessitant pour sa réduction la poursuite d'un régime hyperprotidique incompatible avec sa maladie, et l'Albumaid, apportant sous un faible volume des quantités importantes de protides totalement dépourvus de phénylalanine, nous a permis de réaliser un tel régime : l'enfant a eu un amaigrissement important.

On a cessé son régime après 8 mois de traitement quand l'Albumaid a manqué dans le service, et à cette occasion on a décidé l'arrêt définitif du régime pauvre en phénylalanine.

2 - Apport protéique :

Dans les tableaux 23, 24, 25, on constate que :

- à poids égal d'hydrolysat, l'apport protéique est plus important par l'Albumaid que par le Lofenalac,

- ceci permet, à besoins égaux, de donner un plus petit volume d'hydrolysat. Il semble que ceci permette de préserver l'appétit des enfants pour les aliments naturels qui leur sont offerts ensuite. Ils ne sont pas gavés par leur hydrolysat.

3 - Apport en phénylalanine :

On constate qu'avec les apports de phénylalanine que nous avons réalisés, les taux sanguins de phénylalanine se sont maintenus dans les limites que nous nous étions fixés, soit entre 3 mg et 12 mg (/100 ml.)Dans le cas de l'observation n° 10, on remarque que les taux sanguins de phénylalanine étaient très bas (compris entre 0 et 5 mg) lorsque l'enfant recevait du Lofenalac.

En fait cet enfant était suivi dans un autre service, où le protocole de surveillance et de traitement de ces malades étaient différents, et les taux de phénylalaninémie avaient volontairement été maintenus dans ces limites, très inférieures à celles que nous avions adoptées, avant que l'enfant soit transféré dans notre service.

L'Albumaid n'apportant pas de phénylalanine, toute la phénylalanine disponible peut être donnée sous forme d'aliments naturels, ce qui figure dans le tableau comme un nombre de "parts"supérieur à celui du régime Lofénalac . Ceci représente un avantage important sur le Lofenalac dont la teneur en phénylalanine ne peut pas être négligée. En s'appuyant sur les tableaux des régimes - types, nous voyons que :

- pour un nourrisson de 4 mois par exemple (tableau n°17) :

• on peut utiliser du lait, en fonction du nombre de parts disponibles ce qui a une grande importance à la fois pour l'enfant et pour la mère qui est heureuse de pouvoir donner un régime plus voisin de celui de l'enfant normal.

• on peut introduire dans le régime la farine, les légumes et les fruits au même âge que pour les enfants normaux. On peut utiliser qualitativement plus d'aliments naturels : lait, sucre, beurre, qu'avec le Lofenalac.

• A ce propos, on note que l'huile de Maïs est utilisée dans ces régimes de nourrissons. En effet, l'Albumaid étant carencé en lipides il est nécessaire d'en apporter. Ceci représente un inconvénient à l'emploi de l'Albumaid pour un nouveau-né, car l'huile se mélangeant aux préparations aqueuses on obtient une émulsion peu commode. Ceci est un inconvénient par rapport au Lofenalac qui étant une préparation complète et équilibrée, peut être utilisée comme on utilise en lait en poudre normal.

Il nous semble donc peu commode d'utiliser l'Albumaid pour le régime de tout petits nourrissons, et c'est la raison pour laquelle aucun de nos enfants dépistés tôt, sauf un , n'a été nourri d'emblée dès le dépistage par l'Albumaid.

L'albumaid peut être utilisé à cet âge, mais il nous semble meilleur de lui préférer le Lofenalac.

- pour un enfant de 3 ans - tableau n° 19

• on constate de même que quantitativement, on peut utiliser des quantités plus importantes d'aliments naturels; l'adjonction de beurre et d'huile du régime prend ici un intérêt qui est celui de permettre des préparations plus variées des aliments (pommes de terre, et légumes verts en particulier)

• qualitativement, on peut utiliser comme nous l'avons vu au sujet des nourrissons des aliments naturels plus nombreux, et ainsi rapprocher le régime de ces enfants d'un régime normal (tableau n° 20).

B - ACCEPTATION DU REGIME ET DE L'ALBUMAID

Tableau n° 26

1 - Acceptation de l'Albumaid :

On constate que dans le groupe des enfants dépistés tôt :

- 2 enfants sont friands du produit,
- 1 l'accepte mal
- 2 l'acceptent assez bien

Au total, l'acceptation du produit par les enfants est relativement bonne.

- Dans le groupe des enfants témoins au Lofenalac, l'acceptation également assez bonne, ne permet pas de mettre en évidence des différences entre les deux produits.

- Dans le groupe dépistés tard, 6 enfants sur 9 acceptent assez bien le produit.

Au total :

- dans les 2 groupes d'enfants traités tôt, l'absorption de l'Albumaid ou du Lofenalac ne fait pas de grandes difficultés. Ce sont des enfants petits, qui, le plus souvent acceptent assez facilement n'importe quel produit quel que soient ses qualités de goût et d'odeur.

Toutefois il est à noter que l'Albumaid est vrairent pris avec plaisir par deux enfants,

- dans le groupe des enfants traités tard de plus grandes difficultés apparaissent : comme nous le verrons dans l'analyse des échecs, de nombreux facteurs entrent en jeu, en particulier l'habitude qu'avait l'enfant d'un autre produit, son âge et un plus grand discernement gustatif, son QD, etc....

2 - Appétit pour les autres aliments

- dans le groupe d'enfants traités tôt, tous ont bon appétit pour les aliments qui leur sont proposés, autre que l'Albumaid,

- dans le groupe témoin également,

- dans le groupe d'enfants traités tard, tous sauf un, n° 15 ont un bon appétit conservé pour les autres aliments.

3 - Chapardage :

Nous avons vu que :

- dans le premier groupe d'enfants, 2 d'entre eux chapardent les aliments défendus. Il apparaît que ce sont des enfants assez grands :

. enfant n° 9 avait 7 mois au début du traitement par l'Albumaid, et il est âgé de 2 ans et 9 mois,

. enfant n° 10, âgé de 1 an 1 mois au début du traitement par Albumaid, est âgé de 3 ans 3 mois . C'est lui qui chaparde le plus dans ce groupe, c'est le plus âgé.

- dans le 2e groupe : aucun enfant ne chaparde : ils sont encore petits actuellement (9 mois, 1 an 6 mois).

- dans le 3e groupe : 6 enfants sur 9 chapardent. Ceci ne nous surprend pas étant donné qu'il s'agit d'enfants plus âgés que ceux des autres groupes. En effet, dès que les enfants ont acquis quelque autonomie avec la marche, ils commencent à rechercher les aliments interdits, et il semble que l'équilibre du régime, aussi parfait soit-il, ne puisse pas empêcher ce fait; et plus les enfants sont grands, plus ils peuvent se procurer eux-mêmes les aliments défendus.

4 - Influence du QD et de l'âge au début de l'Albumaid :

Dans notre tableau n° 26, nous avons fait figurer le QD et l'âge de l'enfant au début de l'essai de l'Albumaid, pour tenter de mettre en évidence une corrélation entre ces facteurs et l'acceptation de l'hydrolysat, celle des autres aliments, la fréquence du chapardage. Cette corrélation n'apparaît pas de façon évidente. Des études sur un plus grand nombre d'enfants pourraient peut être renseigner sur ce point.

5 - Au total - tableau 34

- L'acceptation de l'Albumaid par les enfants est bonne dans l'ensemble. Toutefois, il faut rappeler ici les 7 échecs de traitement par l'Albumaid que nous analyserons plus loin.

- L'appétit pour le reste des aliments autorisés est tout à fait conservé.

Nous avons étudié l'appétit des enfants parce que nous avons remarqué dans notre service, chez d'autres enfants que ceux qui figurent dans cette étude, que certains d'entre eux, qui reçoivent une quantité pondérale importante de Lofenalac, après avoir mangé ces 200 à 250 grammes de produit, n'ont plus faim pour le reste des aliments prévus dans leur régime. Celui-ci est donc tout à fait déséquilibré.

Ceci n'apparaît pas dans cette étude avec les 3 enfants au Lofenalac pris comme témoins, mais il s'agit d'enfants petits qui recevaient 100 à 150 g. de Lofenalac, ce qui n'est pas encore une quantité considérable. Mais ce phénomène est plus sensible chez les enfants plus grands.

La composition de l'Albumaid est telle que les besoins protéiques sont couverts avec une quantité de produit plus faible. Aucun de nos enfants ne reçoit plus de 150 grammes d'Albumaid.

D'autre part nous nous sommes efforcés de faire respecter par la famille une répartition de l'hydrolysat en plusieurs prises (cf. tableau n° 21) 4 prises semblant la répartition la plus souhaitable (tant pour le Lofenalac que pour l'Albumaid), ce qui permet aux enfants d'avoir encore faim après la prise de 20 à 25 grammes de produit, et de manger les aliments naturels prévus, respectant ainsi l'équilibre du régime.

TABLEAU XXXIV

Corrélation entre le score d'acceptation du régime et le QD*

Score	QD	N° d'observation
9		0
8	35	18
	25	17
7	73	14
	64	13
	46	16
	20	21
6	83	15
	33	19
5	86	20

* - dans le groupe des enfants traité tard

- Le chapardage est relativement discret. Le plus mauvais score obtenu est celui de l'enfant n°20, qui obtient 5/9 il accepte mal l'Albumaid : 1, garde un bon appétit pour le reste du régime, 3 : et chaparde beaucoup : 1

Agé de 4 ans 7 mois, cet enfant a un QD de 86. Il est à noter que c'est le QD le plus élevé de cette série d'enfants traités tard.

De même on remarque que le score le plus mauvais après le précédent est de 6/9 et il est obtenu par l'enfant n°15 qui a un QD de 83, soit parmi les plus élevés également dans cette série d'enfants traités tard.

Mais ce score de 6/9 est également obtenu par un enfant de QD = 33 l'enfant n° 19

S'il nous semble que les difficultés à faire accepter le régime augmentent avec l'âge de l'enfant, et qu'un QD élevé lui permet dune attitude active de refus du régime, et la recherche non moins active des aliments interdits, la corrélation entre scores obtenus et QD ne semble pas, dans notre étude, pouvoir être poussée plus loin - cf. tableau n° 28.

- De nombreux auteurs se sont penchés sur l'acceptation du régime pauvre en phénylalanine tant pour les enfants phénylcétonuriques que par leurs parents, et en particulier Bentovim (réf. 26).

Nous sommes sensiblement arrivés aux mêmes conclusions.

Connaissant l'importance du contenu psycho-affectif des repas familiaux et l'échange mère-enfant au sujet du repas, nous considérerons tout d'abord quelques points qui sont de toutes façons ressentis comme des contraintes.

a) - Acceptation par les parents :

L'hydrolysat lui même, et en l'occurence l'Albumaid, peut être considéré soit comme "aliment", soit comme "médicament" par la mère, d'où découle une attitude différente, et par conséquent une acceptation différente du produit par l'enfant.

D'autre part, les parents sont conscients de l'importance de l'hydrolysat, et de la nécessité absolue de le faire absorber quelque soit son goût et son odeur relativement déplaisants.

La préparation de repas différents pour la famille et pour l'enfant malade, la nécessité de peser les quantités d'aliments à lui proposer, trouvent une simplification importante dans le système des "parts", mais représentent quand même une contrainte importante.

Il est nécessaire de tenter de s'opposer au chapardage des aliments interdits dès que les enfants savent marcher et sont plus autonomes.

La surveillance de la maladie représente aussi une importante contrainte.

Tout ceci fait dépenser aux parents une énergie et une autorité qui ne seraient pas justifiées si l'enjeu n'était pas aussi important, mais qui joue un rôle dans l'acceptation du régime et du produit par les parents et par conséquent par l'enfant.

b - L'attitude de l'enfant

Quelque soit son développement psychomoteur, est influencée par l'attitude des parents ou des éducateurs vis-à-vis du régime et du produit.

Mais réciproquement, son comportement modifié par la conscience qu'il a de sa maladie, a une incidence sur le climat familial, et est plus ou moins bien supporté.

Le cercle est donc bouclé.

Tout ceci est inhérent au régime pauvre en phénylalanine.

Mais il semble que l'Albumaid peut apporter certaines améliorations à ce climat familial suspendu aux repas et à la bonne acceptation de ceux-ci par l'enfant malade :

- le peu de difficultés manifestées par les enfants pour manger l'albumaid et même parfois le plaisir à le faire,

- un appétit tout à fait conservé pour les aliments permis,

- un certain élargissement du régime dû aux nombres de parts disponibles plus grand.

6 - Analyse des échecs :

Nous voulons discuter les principales données des 7 enfants pour qui la tentative d'Albumaid a été un échec. En reprenant le tableau n° 25, nous constatons que le régime de ces enfants a été conduit exactement de la même façon que pour les autres, et aucune particularité ne se dégage de ce tableau. L'albumaid leur a été donné de la même façon qu'aux autres enfants (cf. Méthodes).

Nous voudrions revoir successivement quelques points de l'observation de ces enfants pour tenter de détailler les causes de ces échecs. Cf. tableaux 6,7,et 25

- Observation n° 1 -

Cécile était déjà très habituée à son ancien hydrolysat le Lofenalac (1 an 8 mois) qu'on avait commencé à lui donner à l'âge de 15 jours.

Son QD était relativement élevé (90). Elle refuse l'Albumaid ou le vomit probablement à cause du goût ou de l'odeur du produit.

- Observation n° 2 -

Son frère Guy, traité par le Lofenalac pendant 4 ans 10 mois, est âgé de 5 ans au moment de la tentative. Son QD est à 100. Il refuse l'hydrolysat lui aussi.

Il est possible que la mère n'ait pas beaucoup insisté après le refus de l'un ou l'autre de ses enfants.

- Observation n° 3 -

Frédéric est le plus jeune de la série, 5 mois, au moment de l'essai. Il n'était habitué à l'autre produit que depuis 2 mois. Son QD était à 100.

On note que dans ce groupe d'échecs, c'est lui qui a reçu le plus longtemps de l'Albumaid;

Pendant cette période de 4 mois, il présente des épisodes de diarrhée, des vomissements, et une anorexie difficile à vaincre. On est finalement obligé de lui redonner du Lofenalac, et les troubles digestifs s'améliorent un moment, puis de nouveau l'enfant vomit, accepte mal son Lofenalac, est anorectique. Il semble donc que les troubles digestifs qu'il a présenté ne soient pas directement imputables à l'Albumaid : en effet, il n'accepte facilement aucun produit.

Après la lecture des descriptions un peu analogues dans la littérature (ref. 4) où de tels signes cliniques digestifs étaient accompagnés souvent d'anémie, d'hypoprotidémie, d'hypolipémie, d'ostéoporose, de retards de croissance donnant une impression de grave malnutrition, on peut penser qu'il n'en était sûrement pas de même pour notre enfant, chez qui les signes digestifs sont restés isolés, tandis qu'il grossissait et grandissait bien et ne présentait aucun des signes humoraux ou radiologiques de malnutrition cités plus haut.

- Observation n° 4 -

Marie-Claude a 5 ans, quand on lui donne de l'Albumaid, alors qu'elle recevait du Lofenalac depuis 4 ans. Elle refuse le nouveau produit à cause du goût et de l'odeur. SoN QD était à 55.

- Observation n° 5 -

Thierry a été traité d'emblée, à 2 ans 4 mois, par l'Albumaid et il en a reçu pendant une relativement longue période : 1 mois. Mais il a manifesté de l'anorexie et des vomissements et on a du arrêter l'Albumaid. Son QD était à 48. Il a une soeur qui est traitée par le Lofenalac, sans difficultés d'acceptation.

- Observation n° 6 -

Philippe habitué depuis un an au Lofenalac refuse complètement l'Albumais. Il n'en reçoit que quelques jours. Son QD était à 70.

- Observation n° 7 -

Pascal, traité tard, à 8 ans 4 mois, reçoit pendant 15 jours de l'Albumaid, mais il le refuse, a des nausées, des vomissements, de la diarrhée. Ces signes disparaissent après la reprise du Lofenalac. Son QD était à 65.

b - Les facteurs en jeu :

Il semble donc que de nombreux facteurs entrent en jeu dans ces échecs :

- l'âge de l'enfant, les grands manifestent plus de difficultés à accepter l'albumaid que les nourrissons, dont le goût n'est pas formé,

- l'habitude que l'enfant a du précédent produit. Tous les enfants sauf deux (n° 5 et 7) sont depuis un temps assez long au Lofenalac.

- le goût et l'odeur du produit qui ne sont pas meilleurs mais pas pires que ceux des produits similaires. Mais chez les enfants assez grands, phénylcétonuriques ou non, les innovations gustatives sont souvent difficiles à faire accepter. A plus forte raison, chez les enfants phénylcétonuriques qui doivent recevoir tous les jours un produit nouveau, dont le goût et l'odeur leur sont étrangers, les difficultés ne sont pas négligeables. Leur âge au moment du changement et l'habitude qu'ils ont de leur ancien produit joue un grand rôle dans leur acceptation de l'Albumaid.

L'attitude plus ou moins convaincante des parents joue aussi probablement un rôle important.

De même la QD, mais ceci ne se dégage pas d'une façon significative de ce groupe d'enfants dont le traitement a été un échec, ni des autres enfants de notre étude, comme nous l'avons vu plus haut.

Il est à noter que l'anorexie et les vomissements sont probablement plus souvent imputables au goût déplaisant de l'hydrolysat qu'à des troubles de nutrition, qui n'ont été observés chez aucun de nos enfants.

C - RESULTATS CLINIQUES DU REGIME

1 - Croissance staturo-pondérale :

Dans le tableau n° 27, nous voyons que la croissance staturo pondérale est comparable dans tous les groupes. Dans le groupe des enfants traités tôt, l'enfant n° 10 est le seul qui aggrave un retard staturo-pondéral.

En se rapportant au tableau n° 18, nous voyons que cet enfant, pendant la première année de sa vie a eu des taux de phénylalaninémie maintenus volontairement entre 0 et 5 mg/100 ml (cf. p. 2 de ce chapitre). Or il est actuellement considéré par de nombreux auteurs (Smith et all. - ref. 46) (Sibinga et all. - ref. 47),(Hunt, Sutherland et Berry - ref. 48)que ce sont des valeurs trop faibles pour que l'enfant poursuive une croissance normale. Smith et Waïsman (ref. 46) rapportent un groupe d'enfants traités avant l'âge de 3 mois et dont la phénylalaninémie a été maintenue pendant les premiers six mois à des valeurs inférieures à 2 mg/100 ml et qui, à 12 mois, avaient une croissance inférieure à celle de leurs frères et soeurs non malades.

En ce qui concerne notre malade n° 10, c'est précisément pendant cette période cruciale de la première année, qu'il a été carencé.

Il est à noter qu'autour des valeurs de 2 mg/100 ml, la précision de la méthode ne permet pas de savoir si le taux réel est à 1,5 mg, considéré comme normal, ou à 0,5 qui correspond à une situation carentielle.

Mais ces considérations n'expliquent pas entièrement pourquoi l'enfant creuse son retard, au lieu d'ébaucher un rattrapage alors qu'il reçoit des apports convenables de phénylalanine. Nous n'avons pas d'explication: enfant normal, fratrie normale, taux sanguins de phénylalanine normaux.

Les autres enfants du groupe rattrapent leur retard, ou restent stationnaires.

Nous rappellerons ici les résultats obtenus par Fisch et collaborateurs (ref. 9) sur 38 cas d'enfants phénylcétonuriques traités par le régime pauvre en phénylalanine, la croissance staturo-pondérale est inférieure à la normale dans le groupe traité précocement.

De même Hanley et coll. (ref. 10) ont étudié sur 28 enfants phénylcétonuriques traités, un certain nombre de malnutritions, de plusieurs degrés de gravité.

On trouvera des informations complémentaires sur ce sujet dans plusieurs travaux dont nous citons les références (ref. 11, 12, 18,19).

Dans le groupe d'enfants témoins au Lofenalac, pas de retard de croissance. Il faudrait préciser cela par l'étude d'un grand nombre d'enfants au Lofenalac, sur une longue période.

Dans le groupe d'enfants traités tardivement : 2 enfants passent de + 1 ou + 2 DS à la moyenne (n° 15 et n° 20).

On ne peut certes pas parler de "retard staturo-pondéral" mais on constate que la croissance de ces enfants est tout de même perturbée malgré des apports considérés comme convenables.

En se reportant au tableau n° 26, résumant l'acceptation du régime, on constate que ces deux enfants ont un score parmi les plus bas : respectivement n° 15 = 6, n° 20 = 5. On peut donc penser que cette croissance médiocre est en rapport avec une acceptation médiocre du régime.

Citons ici les travaux de Sibinga, Friedman et all. - ref. 47, qui ont comparé 3 groupes d'enfants :

- 1er groupe : traités tôt,
- 2e groupe : régime terminé,
- 3e groupe : jamais traités.

Ils constatent sur un nombre de cas assez important et sur une période d'étude de 6 ans que la croissance des enfants traités est modifiée, tandis que celle des enfants jamais traités par le régime diététique, est normale... Donc les enfants traités tardivement auraient eu une croissance normale, que

le régime perturberait secondairement : ce qui expliquerait que certains enfants passent de + 2 ou + 1 DS à la moyenne. On trouvera dans cet article une bibliographie sur ce sujet.

Mais notre étude porte sur un petit nombre d'enfants, pour lesquels il nous manque le recul du temps.

2 - Le rapport âge osseux/ âge chronologique :

Ce rapport est étudié dans les tableaux 27 et 28.

Nous constatons que :

- dans le groupe d'enfants I traités tôt, sur 5 enfants, 4 ont un retard de l'âge osseux, que deux d'entre eux avaient avant de commencer l'Albumaid.

- dans le groupe II d'enfants témoins au Lofenalac, les 3 enfants ont un âge osseux normal.

- dans le groupe III des enfants traités tard (tableau 28) sur 9 enfants 5 ont un retard de l âge osseux (dont 2 retards avant le début de l'Albumaid).

Les auteurs rapportent des modifications radiologiques des os (à type d'ostéoporose) qui font alors partie des tableaux de malnutrition dont nous avons déjà parlé plus haut, avec hypoprotidémie, anémie, hypoglycémie, lésions cutanées (Hanley - ref. 10 - Wong - ref. 13 - Feinberg - ref. 15 - Fisch - ref. 16 - Murdock - ref. 17-.

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'ostéoporose ni de modifications osseuses autres que des retards de l'âge osseux et il semble que peu d'auteurs aient étudié ce point.

Chez nos enfants, comme nous l'avons vu :

- les taux de phénylalaninémie ont été volontairement maintenus dans des limites libérales,

- la croissance est relativement bonne dans l'ensemble,

- il n'y a pas de signes cliniques ni humoraux de dénutrition grave, comme nous le verrons plus loin.

Ceci contraste avec la fréquence des retards de l'âge osseux que nous avons constatés, qui semble dont indépendant d'un grand syndrome de carence, tel qu'il a été décrit.

a) - Apport calcique :

D'autre part, on pourrait évoquer une éventuelle carence calcique, à l'origine de ces retards de l'âge osseux. Or ceci ne semble pas être le cas, dans la mesure où le calcul des différents régimes que nous donnons dans cette étude et fait d'après les normes couramment admises, réalise un apport correct.

b - Absorption :

S'agirait-il d'un problème d'absorption du calcium ? Le problème mériterait d'être étudié, si sur un grand nombre de cas,et avec le recul du temps, cette forte proportion de retard de l'âge osseux chez les enfants phénylcétonuriques traités se trouvait confirmée. Nous ne faisons que soulever cette hypothèse, manquant d'arguments pour l'étayer.

c - Vitamine D :

L'apport de vitamine D ne peut pas être imputé en principe : il a été réalisé comme chez un enfant normal par des produits comme le Stérogyl, le Quitiv it, ou Hydrosol polyvitaminé, à raison de 600 à 1000 U.I. de vitamine D par jour.

d - Autres carences :

On peut également éliminer une carence protéique, (nous discuterons plus loin des résultats obtenus par les dosages de la protidémie) et une carence vitaminique autre que la carence en vitamine D.

e - Insuffisance thyroïdienne :

La possibilité d'une insuffisance thyroïdienne fruste mérite d'être systématiquement envisagée en raison des intrications étroites du métabolisme de la phénylalanine et du métabolisme de la tyrosine dont dépend la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette hypothèse ne paraît pas devoir être retenue : il n'existe en effet aucun autre signe clinique de la série thyroïdienne (pas de modifications thermiques, cutanées, phanériennes, et surtout nous n'avons jamais noté de dysgénésies épiphysaires sur les points d'ossification.)

Par ailleurs l'iodermie protidique vérifiée chez plusieurs enfants au moment de l'établissement du diagnostic a toujours été normal. Notons néanmoins que nous n' avons pas effectué de dosage d'iode hormonal au cours de la surveillance du traitement.

f - Apparition de retards de l'âge osseux en rapport avec la maladie :

Nous n'avons trouvé aucune étude systématique de l'âge osseux chez les enfants phénylcétonuriques non traités.

g - Apparition de retards de l'âge osseux en rapport avec le régime :

Nous ferons ici une comparaison des résultats obtenus avec les enfants traités par le Lofenalac :

- d'une part le groupe des 3 enfants témoins,
- d'autre part, le groupe des enfants dépistés et traités tard.

Toutefois c'est une comparaison difficile, en raison du nombre de cas insuffisant, et du trop petit nombre d'enfants strictement comparables, dans les mêmes circonstances.

Malgré tout on note que : les 3 enfants du groupe témoin (groupe II) n'ont pas manifesté de retard de l'âge osseux pendant la période d'observation, dont la durée est comparable à celle des autres groupes.

On ne peut rien déduire de ces résultats sur 3 enfants. Et en poussant l'analyse avec les tableaux 28 et 9 on peut voir que pour les enfants :

n° 13 - 14 - 15 qui sont d'emblée traités par l'Albumaid :
1 AO normal, 2 retards,

n° 16 reçoit 7 mois du Lofénalac avant l'albumaid :
AO normal à la fin du traitement par Albumaid,

n° 17 reçoit 3 ans 4 mois du Lofenalac avant l'albumaid :
AO normal au début, de l'essai puis retard à la fin du traitement par l'albumaid,

n° 18 - reçoit Albumaid d'emblée :
AO sensiblement normal au début, puis retard à la fin du traitement par l'albumaid,

n° 19 - reçoit 5 ans 4 mois du Lofénalac avant l'Albumaid :
AO normal avant Albumaid puis retard à la fin du traitement,

n° 20 - reçoit de l'albumaid d'emblée :
AO normal au début de l'Albumaid, qui reste normal à la fin du traitement,

n° 21 reçoit 1 an 11 mois du Lofénalac avant l'Albumaid :
AO normal au début de l'Albumaid qui reste normal.

Donc les enfants n° 16,17,19 traités depuis longtemps a u lofenalac ont un âge osseux normal au début du tr aitement par l'Albumaid et 2 d'entre eux acquièrent un retard sous Albumaid.

Pour l'enfant n° 21 : résultats plus discutables car le traitement pauvre en phénylalanine a commencé lorsque l'enfant était déjà pubère, donc l'âge osseux n'a plus guère d'intérêt à ce stade.

Il semblerait donc sur l'analyse de ces quelques observations que l'âge osseux des enfants traités par le Lofenalac ne soit pas affecté par le traitement alors que sous Albumaid, la plupart des enfants acquièrent un retard.

Toutefois, nous avons quelques observations de retards osseux chez des enfants traités uniquement par le Lofenalac mais nous ne pouvons pas les comparer à nos résultats sous Albumaid car les circonstances et les délais d'observations sont différents.

Il ne nous est donc pas possible de conclure actuellement sur la nature de ces retards dont on ne sait s'ils sont imputables à la maladie elle même, au régime pauvre en phénylalanine, ou à l'Albumaid proprement dit.

L'étude systématique de l'âge osseux apparaît en tous cas comme un point de surveillance très important des phénylcétonuriques traités, puisqu'elle peut mettre en évidence des anomalies isolées que ni l'aspect clinique, ni le contrôle des paramètres biologiques ne permettait de supposer.

3 - Surveillance de la lipémie et de la protidémie :

Dans le tableau n° 29, nous avons fait figurer la surveillance des lipides et des protides. Leur taux sont comparables dans tous les groupes.

Nous rappellerons (voir régimes-type) que pour les nourrissons recevant de l'Albumaid dont le régime n'est pas diversifié, on a dû adjoindre de l'huile à la préparation, l'hydrolysat étant pauvre en lipides. Pour les enfants plus grands, l'apport est réalisé par le beurre et l'huile.

Dans notre tableau n° 29, il apparaît que les enfants des 3 groupes ne présentent pas d'hypolipémie, sauf n° 19 pour qui nous n'avons pas d'explication.

Pour les protides nous avons considéré le chiffre de 65 g/l comme la limite inférieure acceptable; trois enfants se trouvent au dessous de cette limite : n° 11, 14, 16 et nous avons remarqué que ces trois enfants se situent précisément parmi ceux qui ont manifesté le plus de difficultés pour absorber l'Albumaid. En se reportant au tableau 26, on voit, d'après le coefficient d'acceptation que nous avons attribué à chaque enfant que le n° 11 accepte mal l'Albumaid, le n° 14 assez mal et le n° 16 mal. L'albumaid devant couvrir la plus grande partie des besoins protidiques de l'enfant, sa bonne acceptation est la condition d'un taux sanguin des protides stables dans des limites normales.

Nous constatons que dans l'ensemble les enfants n'ont pas manifesté par un taux de protidémie abaissé, de carence protidique, et nous pensons que la bonne acceptation du produit est un des principaux facteurs, ce qui est corroboré par l'exemple des 3 enfants cités plus haut.

4 - Surveillance de la numération formule sanguine :

Dans le tableau n° 30, nous avons résumé notre surveillance de la numération - formule sanguine.

Nous avons considéré comme normaux les chiffres suivants :

GR $\leqslant$ 4 millions

GB de 6000 à 8000

PN : 40 à 60 %

De ce tableau n° 30, il ressort que pour 13 enfants recevant de l'albumaid, et 41 contrôles pratiqués, le chiffre des hématies est 33 fois normal.

Le tableau n° 32 concernant les polynucléaires montre que pour 14 enfants et 50 contrôles, le chiffre des polynucléaires est 33 fois normal.

Ces deux tableaux nous permettent de penser que :

1 - Les enfants n'ont pas manifesté d'anémie de carence,

2 - on note que dans le groupe I, constitué d'enfants traités tôt, sur 19 contrôles, le chiffre des polynucléaires est 10 fois normal et 9 fois abaissé. Peut-on en déduire une action de l'Albumaid sur la numération-formule sanguine, et sur les polynucléaires ? Il semble que ce chiffre ne le permette pas d'autant plus que dans le groupe II d'enfants traités tôt également, et par le Lofenalac, on trouve la même proportion de polynucléaires.

- 6 fois normaux
- 6 fois abaissés

Ce point mérite des travaux plus poussés sur ce sujet et sur un plus grand nombre de cas.

5 - QD comportament - EEG

C'est évidemment le développement psychomoteur de ces enfants phénylcétonuriques qui est au centre des préoccupations.

Toutefois, notre travail portant non sur le traitement de la phénylcétonurie en général mais sur la valeur diététique d'un hydrolysat, nous ne nous étendrons pas sur cet aspect du problème, qui est fort complexe.

Nos séries étant trop courtes, et manquant de recul du temps, nous ne pouvons tirer aucun renseignement significatif à ce sujet de notre étude de l'Albumaid, ni bien entendu, comparativement au Lofenalac.

oOo

CONCLUSIONS

Après l'étude du régime et du développement somatique et psychomoteur de 21 enfants phénylcétonuriques traités par l'Albumaid, pendant une période d'au moins six mois, nous pouvons tirer quelques conclusions :

A - ALBUMAID

Sa composition a permis de l'administrer :

1 - Aux enfants en quantité plus faible que le Lofenalac, ce qui a pour avantage de ne pas saturer l'appétit de l'enfant, qui a encore faim après avoir pris son Albumaid et qui mange bien le reste de son régime; d'autre part,

2 - La quantité de phénylalanine qu'il contient étant pratiquement nulle :

- on peut donner à l'enfant de plus nombreux aliments naturels contenant de la phénylalanine et,
- des quantités plus importantes de ceux-ci.

On obtient donc un élargissement du régime classique, dans les limites de la tolérance de l'enfant, bien entendu et bien que ces changements soient modestes en réalité, dans un régime si strict, qu'ils prennent une valeur considérable.

Ceci est le principal intérêt du produit.

3 - La carence en lipides de l'Albumaid représente un inconvénient à son emploi dans le régime des nourrissons tant qu'il n'est pas diversifié, qui doivent recevoir un supplément d'huile, dont l'émulsion se fait mal, ou de crême, et de vitamines A et D.

Plus tard, les enfants recevront leurs lipides sous forme d'huile ou de beurre. Ce n'est plus un inconvénient.

B - ACCEPTATION DU PRODUIT

Les enfants, dans la majorité des cas ont bien accepté l'Albumaid, un enfant l'a reçu d'emblée dès le début de son traitement vers l'âge de 2 mois; plus tardivement, les enfants dépistés plus tard, l'ont aussi reçu d'emblée (ce qui aurait pu sembler un obstacle, les enfants ayant alors formé leurs goûts et leurs habitudes alimentaires).

D'autres l'ont reçu, petits ou grands, après une période plus ou moins longue pendant laquelle ils étaient traités avec un autre produit, le Lofenalac. Ceci n'a pas non plus semblé être un obstacle évident, certains l'ont bien accepté, certains non.

Les parents ont fait bon accueil à ce produit nouveau et ont paru contents des améliorations qu'il pouvait apporter dans le régime et le comportement de leur enfant.

C - LES ECHECS

L'analyse des 7 traitements qui ont été des échecs permet de supposer plusieurs causes :

1 - L'habitude que certains enfants avaient de leur ancien produit

2 - le goût et l'odeur de l'Albumaid qui sont déplaisants mais pas plus que ceux d'autres produits analogues.

3 - L'âge avancé qui favorise le refus de produit aux "qualités" gustatives et olfactives nouvelles et différentes, alors que le nourrisson oppose moins de résistance.

4 - L'attitude des parents, enfin, peut jouer dans le refus de l'enfant. Toutefois, nos séries sont trop petites pour que nous puissions dégager des conclusions générales sur ce chapitre.

D - LA CROISSANCE

1 - La surveillance de la croissance a montré une croissance staturo-pondérale relativement normale pour beaucoup des enfants étudiés. Pour un enfant, on note un retard de croissance qui s'aggrave pendant la période d'observation : cet enfant a été carencé en phénylalanine pendant la première année de sa vie. Par ailleurs, on trouve 2 enfants, traités tard, dont la

croissance a été modifiée, malgré les apports considérés comme convenables. On a constaté que ces enfants sont précisément parmi ceux qui acceptent le plus mal le régime. Il semble donc y avoir une corrélation.

2 - On a noté une très importante proportion de retards de l'âge osseux dans les 2 groupes traités par l'Albumaid. Ces deux faits ont été constatés, malgré un apport protidique, vitaminique et de sels minéraux basé sur les normes données par le National Research Council (1963) malgré un taux de phénylalaninémie maintenu entre 3 mg et 12 mg/100 ml malgré une protidémie et une lipidémie maintenues à des taux satisfaisants.

L'Albumaid, bien qu'il réalise un apport protéique considéré comme théoriquement correct, n'a pas empêché l'apparition ou l'aggravation de ces retards, manifestations carentielles qui, en fait, ont été isolées.

La surveillance de la numération-formule sanguine n'a mis en évidence aucune modification imputable à l'Albumaid ni au régime.

PLACE DE L'ALBUMAID DANS LES INDICATIONS DU REGIME

Nous pensons pouvoir résumer les indications de l'Albumaid de la façon suivante :

1 - Les jeunes nourrissons dont le dépistage a été systématique :

- dans une première période couvrant les 3 ou 4 premiers mois, l'Albumaid peut être employé, mais présente un inconvénient sur le Lofenalac, car il réalise, au contraire de celui-ci un régime artificiel, incomplet, nécessitant une adjonction de corps gras, dont l'emploi est malaisé et qui complique la préparation des biberons.

- dans une deuxième période : lors de la diversification du régime, on a utilisé l'Albumaid en relai d'un autre produit avant que les goûts de l'enfant ne soient formés.

2 - Pour les enfants plus grands, on l'utilise avec grand bénéfice. Citons le cas particulier d'un enfant phénylcétonurique obèse dont le régime hypocalorique et hyperprotidique a été aisément réalisé avec l'Albumaid.

3 - Les femmes phénylcétonuriques pendant la grossesse pourraient être traitées par l'Albumais avec les mêmes avantages que les grands enfants, bien que nous n'ayons pas l'expérience de l'Albumaid dans cette indication.

L'albumaid parce qu'il a été bien accepté, a facilité considérablement l'adaptation au régime des enfants phénylcétonuriques et a permis facilement de mener un régime correct et bien suivi.

oOo

BIBLIOGRAPHIE

1 - HOLT L.E.

Protein and aminoacide requirements in early life 1960
New York, Univ. Press. New-York.

2 - MC CARTHY M.A., ORR M.L., WATT B.K.

Phénylalanine and tyrosine in vegetables an fruits
J. Amer. Diet. Ass. 1968, 52, 130-134

3 - BOISSE J., SAUDUBRAY J.M., CATY T., MOZZICONACCI P.

Le traitement de phénylcétonurie. Principes, réalisations, intérêt d'un hydrolysat de protéine dépourvu de phénylalanine.
Ann. pédiat. 1971, 18, 109-117

4 - HANLEY W.B., LINSAO L., DAVIDSON W., MOES

Malnutrition with early treatment of phenylketonuria
Pediat. Res. 4 1970, 318,327

6 - BERRY H.K., WRIGHTS

Conference on treatment of phenylketonuria
J. Pediat. 1967, 70, 142-147

7 - PITT D.

Phénylalanine maintenance in PKU
Austral paed. J. 1967, 3, 161,163

8 - CASTELLS S., BRANDT J.K.

Phénylketonuria : valuation of therapy and verification of diagnosis
J. Pediat. 1968, 72, 34-40

9 - FISCH R.O., TORRES F., GRAVEM J., GREENWOOD G.S., ANDERSON J.A.

Twelve years of clinical experience with PKU
Neurology 1969, 19, 659-666

10 - HANLEU B., LINSAO L.S., DAVIDSON W., MORS C.A.F.

Malnutrition caused by treatment of PKU
Pediat. Res. 1968, 2, 426-429

11 - FARBER S., and WAWTER G.F.

Clinical pathological conference
J. Pediat. 63, 667 (1963)

12 - HOLT K.S.

Difficulties and danger in the management of PKU
Act. Pediat. Scand. 52.417 (1963)

13 - WONG R.G., ACOSTA P.B., P.H., JONES D., KOCH R.

Mineral balance in treated PKU children
J. Amer. Diet. Ass. 57, 4, oct. 1970

14 - FISCH R.O., GRAVEM J.H., FEINBERG S.B.

Growth and bones characteristics of phenylketonurics
Amer. J. Dis. Child. 112, 3, 1966

15 - FEINBERG S.B., and FISCH R.O.

Roentgenelogic findings in growing long bones in phenylketonuria
Radiology 78.394 (1962)

16 - FISCH R.O., GRAVEM H.J. and FEINBERG S.B.

Growth and bones characteristics of phenylketonurics. Comparative analysis of treated and untreated of phenylketonuria
Brit. Med. J. 763 (1961).

17 - MURDOCK M.M., HOLMAN G.H.

Roentgenologic bones changes in phenylketonuria relation to dietary phenylalanine and serum alkaline phosphatase
Amer. J. Dis. Child. 107.523 (1964)

18 - MONCRIEFF A., and WILKINSON R.B.

Further experiences in the treatment of phenylketonuria
Brit. Med. J. 763 (1961)

19 - Treatment of phenylketonuria. Report to the medical research Council of the conference on phenylketonuria
Brit. Med. J. i. 1691 (1963)

20 - HUDSON, MORDAUNT, LEABY

Evaluation of treatment begun the first three months of life in 184 cases of phenylketonuria
Arch. of Deseases in chilhood 1970, 45,5

21 - BERMAN, WAISMAN, GRAHAM

Intelligence in treated phenylketonurics children . A developmental study.
Child develop. 1966, 37, 731-747

22 - COHEN B.E., SZEINBERG G.A., AVIAD Y., COSTEFF H.

Evaluation of dietary treatment in phenylketonuria. A proposed medhodology.
Develop. Med. Child. Neurol. 1969, 11, 96, 102

23 - DOBSON, KOCH, WILLIAMSON, SPECTOR, FRANKENBURG, O'FLYNN, WARNER, HUDSON

Cognitive development and dietary therapy in phenylketonurics children.
New Engl. J. Med. 1968, 278, 1142.1144.

24 - KANG E.S., SOLLEE N.D., GERALD P.S.

Results of treatment an termination of the diet in phenylketonuria
Pediatrics, 1970, 46,6

25 - KOCH R., SHAW K.N.P., ACOSTA P.B., FISCHLER K., SCHNAEMER G.
WENS, WOHLERS A.

An approach to management of phenylketonuria
J. Pediat. 1970, 76,815.822

26 - BENTOVIM A., CLAYTON D.E., FRANCIS, SHEPHERD J., WOLFF O.H.

Use of an aminoacid mixture in treatment of phenylketonuria
Arch. Desease in childhood, 1970, 45, 243, 640

27 - CARPENTER G.C., AUBERBACH V.H., DIGEORGE A.M.

Phenylalaninemia
Pediat. Clin. N. Amer. 1968, 15.313.323

28 - BICKEL H., GERRARD J., BICKMANS E.M.

Influence of phenylalanine intake on phenyketonuria
Lancet 1953, 2, 812-813

29 - BESSMAN S.P.

Legislation and advances in medical knowledge - Acceleration
or inhibition ?
J. Pediat. 1966.69.334-338

30 - BIRCH H.G., TIZARD J.

The dietary treatment of phenylketonuria : not proven
Develop. Med. child. Neurol. 1967, 9, 9-12

31 - FULLER R.

Phenylketonuria : psychological et developpemental evaluation.
In : Phenylketonuria and allied metabolic deseases.
Proc. Conf. Washington 1966, 1967
Children's Bureau publ. 133-151.

32 - HUDSON F.P.

Phenylketonuria
Proc. Roy. Soc. Med. 1967, 60, 1152-1154

33 - AUERBACH V.H., DIGEORGE A.M., CARPENTER G.G.

Phenylalaninemie. In : aminoacid metabolism and genetic variation
ed. by : W.L. NYHAN
1967 : Mc Graw Hill Publ. 10-68

34 - BERMAN J.L., CUNNINGHAM G.C., DAY R.W., FORD R., HSIA D.Y.Y.

Causes for high phenylalanine with normal tyrosine
Amer. J. Dis. Child. 1969, 117, 54-65

35 - FULLER R.

Phenylketonuria : psychological and developmental evaluation
In : phenylketonuria and allied metabolic diseases
Proc. Conf. Washington 1966-1967
Children's bureau publ. 133-151

36 - HOLT L.E.

Protein and amino acid requirements in early life 1960
New York Univ. Press. New-York.

37 - MOZZICONACCI P., TREMOLIERES J., ATTAL C., GIRARD F., LELLUC R.,BOISSE J.

Essais thérapeutiques dans la phénylcétonurie.
Arch. Franc. pediat. 1961, 18, 569-602

38 - LA DU B.N., HOWEL R.R., MICHAEL P.J., SOBER B.K.

A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria in infants.
Pediatrics 1963, 31.39

39 - CULLEY W.J., MERTZ R.T., LUCE M.W., CALANDRO J.M., JOLLY D.H.

Paper chromatographic, estimation of phenylalanine and tyrosine using finger-tip blood; its application to phenylketonurics
Clin. Chem. 1962, 8.266

40 - HANSON D.J.

Rapid screening test for serum phenylalanine
Amer. J. Sci. 1965. 249-682

41 - GUTHRIE R., SUSI A.

A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of new born infants
Pediatrics 1963, 32, 338

42Z - GUTHRIE R., WHITNEY S.

Phenylketonuria detection in the newborn infant as a routine hospital procedure.
Children's bureau publication (USA)
1964 n°419

43 - MC CAMAN M.W., ROBINS E.

Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum
J. Lab. clin. Med. 1962, 59.886

44 - BAIRD H.W.

A reliable paper strip method for the detection of phenylketonuria
J. Pediat. 1958, 52,715

45 - RICHARDET J.M., BRISSAUD H.E., RAYNAUD J., REPESSE G., GALLI J.

Le régime des phénylcétonuriques
Arch. Franc. Ped. 1969.26.791-807

46 - SMITH B.A., M.S. WAISMAN H.A., M.D. D.Ph

Adequate phenylalanine intake for optimum growth and development in the treatment of phenylketonuria
The Amer. J. Of clinical Nutrition 24 - april 71. 423-431

47 - SIBINGA M.S., FRIEDMAN C.J., STEISEL K.M., BAKER E.C.

The depressing effect of diet on physical growth in phenylketonuria
Develop. Med. Child. Neurol. 1971, 13, 63-70

48 - HUNT, SUTHERLAND-BERRY

Nutritional management in phenylketonuria
Amer. J. of Dis. of Child. Vol. 122, july 1971, p.1 à 7

49 - T. HACKETT, T.S. BRAY

A quick method for definitly diagnosis of pku by detection of urinary ortho-hydroxyphenylacetic acid.
Clinical chemistry 1971, vol. 17; p.49-54

oOo

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté
NECKER-ENFANTS-MALADES

M. le Professeur FREZAL

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET